Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. E. Bauereisen

RHEOLOGISCHE ASPEKTE IM HYPERTONEN GEFÄSSYSTEM

Untersuchungen der Mikrozirkulation von spontan hypertonen (SHR) und normotonen (WKY) Ratten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Marianne Schneider

aus Backnang

Würzburg, den 4. Juni 1980

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. E. Bauereisen

RHEOLOGISCHE ASPEKTE IM HYPERTONEN GEFÄSSYSTEM

Untersuchungen der Mikrozirkulation von spontan hypertonen (SHR) und normotonen (WKY) Ratten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Marianne Schneider

aus Backnang

Würzburg, den 4. Juni 1980

Referent: Priv.Doz. Dr.med. H. Henrich

Korreferent: Professor Dr.med. E. Bauereisen

Dekan: Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juni 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
METHODIK	3
1. Versuchstiere, allgemeine Methodik, Präparationstechniken	3
2. Lokale Hämatokritbestimmung mit der Doppelokklusionsmethode	7
a) Mittleres corpuskuläres Volumen - Systemhämatokrit	9
b) Lokaler Hämatokrit	10
3. Bestimmung von Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit und Blutstromstärke	11
ERGEBNISSE	17
1. HKT-Bestimmung durch Doppelokklusion	17
2. Photometrische Bestimmung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (ESG,v)	25
3. Simultane Messung der ESG in Einzelkapillaren; Berechnung von Stromstärke und Filtrationsraten	32
4. Kapillarbettgeometrie im Mesenterium der Ratte	33
DISKUSSION	38
ZUSAMMENFASSUNG	50
LITERATURVERZEICHNIS	I - V

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0136

EINLEITUNG

In der Mikrorheologie wird gewöhnlich das fließende Blut als eine Newtonsche Flüssigkeit angesehen, also als eine homogene, nicht komprimierbare Flüssigkeit, deren Viskosität nicht von der Schubspannung oder vom Geschwindigkeitsgefälle abhängt und die ein parabelförmiges Strömungsprofil aufweist (LEE und FUNG, 1971; INTAGLIETTA und ZWEIFACH, 1974; u.v.a.).

Das Blut, als eine Suspension von zellulären und nichtzellulären Bestandteilen, weist jedoch eine Flüssigkeitsbewegung nicht nur in Längsrichtung eines Gefäßes auf, sondern auch gleichzeitig und in wechselndem Umfang in Querrichtung zum perivasalen Gewebe hin. Gerade diese Strömungsrichtung, die durch Filtrations- und Reabsorptionsvorgänge zustande kommt, wird in der rheologischen Literatur nur wenig berücksichtigt, da sie gewöhnlich Gegenstand quantitativer Untersuchungen der Mikrozirkulation ist. Darüber hinaus werden rheologische Daten häufig aus Modellversuchen gewonnen, wobei Erythrozytensuspensionen mit variabler Geschwindigkeit in Glaskapillaren variabler Größe betrachtet werden (SUTERA et al., 1970; GAEHTGENS et al., 1970 a); JENDRUCKO und LEE, 1973; BAKER und WAYLAND, 1974; COKELET, 1974). Deshalb wird bei den darauf basierenden bio-mathematischen Modellen - natürlich aufgrund der Undurchlässigkeit der Glaskapillaren - die Flüssigkeitsbewegung in radialer Richtung nicht berücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit lag deshalb der Schwerpunkt der Untersuchungen auf in vivo - Messungen im Bereich der Mikrorheologie. Die Fragestellung wurde erweitert auf vergleichende Untersuchungen in spontan hypertonen und normotonen Ratten, da praktisch keine Untersuchungen über die Mikrorheologie im hypertonen Gefäßsystem vorliegen. Es gibt lediglich Hinweise, daß spontan hypertone Ratten einen erhöhten Systemhämatokrit haben sollen (SEN et al.,

1972; HENRICH et al., 1977). Unter der Voraussetzung der Richtigkeit dieser Befunde könnte ein erhöhter Systemhämatokrit durch eine erhöhte Filtration im hypertonen System erklärt werden. Die Bestimmung des Mikrohämatokrits im Kapillarbereich bei spontan hypertonen Ratten sollte diese Frage direkt am Ort der Filtration beantworten. Die Bedeutung dieses Parameters sollte weiterhin durch Untersuchungen über die Stromstärke erhellt werden. Im einzelnen erfolgten die Messungen der oben genannten Parameter in Kapillaren, sowie in den unmittelbar vor- und nachgeschalteten Gefäßen.

Durch diese Untersuchungen sollte der Frage einer etwa gesteigerten transmuralen Flüssigkeitsbewegung bei hypertonen Ratten vergleichend nachgegangen werden. Aufgrund der Altersabhängigkeit der Hochdruckentwicklung bei spontan hypertonen Ratten mußten selbstverständlich auch etwaige altersabhängige Veränderungen bestimmter rheologischer Parameter berücksichtigt werden, weshalb die Messungen auch auf jüngere Tiergruppen ausgedehnt wurden.

METHODIK

1. Versuchstiere, allgemeine Methodik, Präparationstechniken

Bei den Serienversuchen wurden jeweils vier Gruppen von Ratten des Wistar-Kyoto Stammes verwendet: spontan hypertone Ratten (SHR) beiderlei Geschlechts in zwei Altersgruppen und normotone Tiere (WKY) vergleichbaren Alters als Kontrollgruppen (Tab. 1).

Tabelle 1: Versuchstierdaten ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

	Alter (Wochen)	Gewicht (g)	P_{system} (mmHg)	Anzahl
WKY	7 ± 0	109 ± 9	107 ± 5	12
WKY	17 ± 1	233 ± 16	118 ± 3	15
SHR	8 ± 1	139 ± 4	137 ± 8	11
SHR	18 ± 0	205 ± 13	167 ± 8	10

Die Tiere wurden in allen Versuchen mit Chloralose-Urethan 0.05 g/kg bzw. 0.25 g/kg Körpergewicht i.m. narkotisiert. 45 Minuten nach der Injektion wurde mit der Präparation begonnen. Während des Versuches atmeten die Tiere spontan. Gearbeitet wurde mit zwei in vivo - Präparaten, die eine für die Durchlichtmikroskopie geeignete Dicke hatten.

Die meisten Versuche wurden mit einem Mesenterialpräparat durchgeführt; ein Muskelpräparat diente vornehmlich zur Gewinnung von Vergleichsdaten.

Während der Präparation waren die Tiere in Rückenlage mit ausgestreckten Extremitäten fixiert. Nach einem ca. 1,5 cm langen Medianschnitt am Hals wurde die Trachea durch stumpfes Spreizen dargestellt und kanüliert, um jederzeit das Bronchialsekret absaugen und gegebenenfalls das Tier kurz-

fristig künstlich beatmen zu können. Anschließend wurde die rechte A. carotis communis freigelegt und kanüliert. Dazu wurde die Arterie dargestellt und vom N. vagus befreit, wobei eine mechanische Alteration des Nerven zu vermeiden war. Danach wurde das Gefäß nach kranial hin abgebunden und dann ca. 0.5 ml Blut zur Bestimmung des Hämatokrits und der Erythrozytenzahl abgenommen. In dieses Gefäß wurde nach Abschluß der Präparation zur Schockprophylaxe 1.0 ml Kochsalzlösung (0.9 %) injiziert.

Nach diesen Vorbereitungen wurde beim Mesenterialpräparat mit einem Thermokauter durch einen Paramedianschnitt rechts die Bauchhöhle eröffnet und das Caecum unter ständigem Befeuchten (0.9 % NaCl) aus der Bauchhöhle gezogen. Es war die Erfahrung gemacht worden, daß die Mesoappendix und das letzte Ileumsegment vor der Ileocaecalklappe sehr gut vaskularisiert waren.

Abb. 1 zeigt schematisch den Präparattisch aus Plexiglas (Anfertigung durch die Institutswerkstatt), auf dem das Versuchstier in Rechtsseitenlage fixiert wurde. Der Präparattisch war an einen Thermostaten angeschlossen, so daß die Temperatur des Präparats auf 37^{o}C konstant gehalten werden konnte. Die zu untersuchende Mesenterialplatte war auf einem Plexiglaszylinder, der mit einem Deckglas nach oben abgeschlossen war, ausgebreitet. Auf diese Weise mußte das Strahlenbündel zur Beleuchtung (Durchlichtmikroskopie) lediglich das dünne Deckglas und das Membrangewebe des Mesenteriums durchdringen. Zur Fixierung der Mesenterialplatte gegenüber dem Darmrohr wurde eine Plexiglasplatte mit halbkreisförmigem Ausschnitt so auf das vorgelagerte Ileumsegment gelegt, daß sich dessen peristaltische Bewegungen nur gedämpft auf die Mesenterialplatte fortpflanzen konnten. Auf dieser Deckplatte war auch die Zuleitung zur Überströmung des Präparats mit vorgewärmter Salzlösung angebracht. Diese Lösung hatte fol-

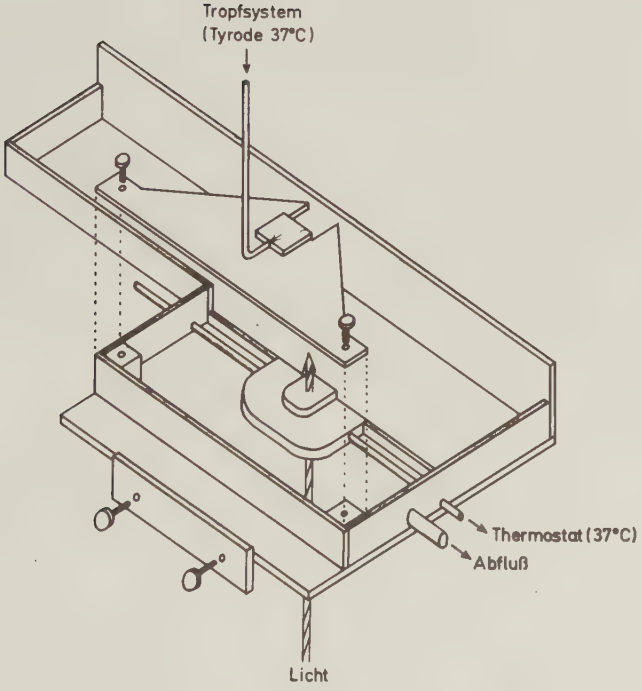


Abb. 1: Präparattisch für das Mesenterialpräparat

Das Versuchstier wurde in Rechtsseitenlage mit dem Kopf nach links (im Bild) auf dem Präparattisch fixiert. Das Mesenterium wurde über den Plexiglasblock gezogen, der in der Abbildung durch den angedeuteten Strahlengang (Pfeil) kenntlich gemacht wurde; darüber, mit übergroßem Abstand gezeichnet, die Deckplatte mit Tropfsystem.

gende Zusammensetzung: 8.465 g NaCl, 0.358 g KCl, 0.24 g $CaCl_2$, 0.100 g $MgCl_2$, 1.000 g $NaHCO_3$, 0.050 g NaH_2PO_4 pro 1 l aqua dest.

Zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks im perivaskulären Gewebe wurde 1 % Dextran zugesetzt. In Vorversuchen war sichergestellt worden, daß keine Unverträglichkeitsreaktionen von seiten des überströmten Gewebes erfolgten.

Um ein Abknicken der Mesenterialplatte am Rand des als Auflage dienenden Glasblockes zu verhindern, wurden die aus der Bauchhöhle gezogenen Darmschlingen mit feuchten Tupfern unterfüttert. Nachdem das Präparat auf diese Weise schonend gelagert worden war, wurde eine Pause von einer halben Stunde zur Stabilisierung des Gewebes eingelegt.

Als Muskelpräparat wurde ein isolierter Gracilismuskel verwendet, dessen Präparation von HENRICH und HECKE (1978) ausführlich beschrieben worden ist. Im Prinzip wurde am rechten Hinterbein der Ratte medial ein Hautlappen von der Leistenbeuge bis zum Knie abpräpariert und nach Abbinden größerer Hautgefäße entfernt. Der nur noch durch seine Faszie geschützte Muskel wurde dann ständig mit körperwarmer Tyrodelösung betropft und stumpf dargestellt, dabei von den Adduktoren freipräpariert und an seinem distalen Ende scharf abgesetzt. An den Rändern des Muskels wurden Haltefäden angebracht; diese ermöglichten es, ihn in seiner natürlichen Größe aufzuspannen. Die Gefäße, die die beiden Anteile des M. gracilis versorgen, nämlich die A. und V. saphena magna, sowie die Muskeläste aus den Vasa femoralia wurden distal nach Verlassen des Muskels ligiert und durchtrennt. Damit ergab sich ein isoliertes Präparat, das nur noch über seinen Gefäßstiel mit der Ratte verbunden war, womit arterieller Zu- und venöser Abfluß gesichert waren.

Das Abpräparieren der Faszie erfolgte erst nach dem Umlagern der Ratte auf den Präparattisch, wobei eine ständige Befeuchtung mit Tyrodelösung gewährleistet sein mußte. Die

Herstellung eines solchen Muskelpräparats erforderte gewöhnlich 45 Minuten; generell dauerten die Versuche einschließlich der Narkose nicht länger als 5 Stunden.

2. Lokale Hämatokritbestimmung mit der Doppelokklusionsmethode

Benutzt wurde ein Mikroskop der Firma ZEISS (W-Generation) mit folgenden Objektiven: x6.3 (für Übersichten) und LEITZ 32 Um ≙ x20 Vergrößerung (für Messungen während des Versuchs). Beim 32 Um - Objektiv ergab sich ein videooptischer Vergrößerungsfaktor von 950. Als Lichtquelle für die Durchlichtmikroskopie wurde eine Quecksilberhochdruckdampflampe (CS 200 W/4) mit kontrastverstärkendem Blau- oder Rotfilter benutzt. Außerdem war das Mikroskop mit einer Videokamera (QUELLE SW, CTV 2070) bestückt. Die Video-Mikroskopeinheit war mit einem Monitor (SABA P 171) und parallel mit einem Videorecorder (SONY AV 3670 CE) verbunden, wodurch eine aktuelle Sichtkontrolle und eine Bildspeicherung zur späteren Auswertung gewährleistet waren (apparativer Versuchsaufbau s. Abb. 2).

Bei den Okklusionsversuchen wurde im Prinzip ein Gefäß gleichzeitig mit zwei Glaspipetten okkludiert und die im dazwischen liegenden Abschnitt sich befindenden Erythrozyten gezählt. Aus den geometrischen Gegebenheiten des Gefäßabschnitts und den gezählten Erythrozyten wurde der lokale Hämatokrit errechnet.

Im einzelnen wurden zur Okklusion der Gefäße angeschmolzene Glaspipetten verwendet, deren Durchmesser an der Spitze zwischen 1 und 4 µm betrug. Sie wurden mit Mikromanipulatoren (Anfertigung durch die Institutswerkstatt) gehandhabt, die in ihren Freiheitsgraden den speziellen Versuchsanforderungen entsprachen. Die Mikromanipulatoren wurden am Arbeitstisch festgeschraubt und die eingesetzten Pipetten bei kleiner Vergrößerung unter dem Mikroskop aufgesucht. Nach dieser Einstellung wurden die beiden Glaspipetten bei der stärkeren Vergröße-

Abb. 2: Fotografie der Versuchsanordnung zur Doppelokklusion

Oben im Bild der Monitor mit den eingestellten Pipetten, auf dem Mikroskoptisch das Versuchstier, rechts und links davon die beiden Mikromanipulatoren mit den Glaspipetten.

rung auf das Präparat gesenkt, so daß sie das Gewebe gerade nicht berührten, wobei die Mikrogefäße aber bereits im Hintergrund unscharf erkennbar waren; zu diesem Zeitpunkt konnte das Präparat unter den Pipetten noch hin und her bewegt werden. Der nächste Schritt bestand aus dem Höhenabgleich der beiden Pipettenspitzen mit Hilfe der Mikromanipulatoren. Als Kriterium wurde eine optisch gleiche Schärfe der beiden Pipettenspitzen unter dem Mikroskop angenommen. Der Höhenabgleich wurde dann mit einer Feststellschraube gesichert. Danach wurden die Pipetten über dem zu okkludierenden Gefäßabschnitt möglichst quer zum Gefäß eingestellt, wobei deren Höhe unverändert blieb. Die Okklusion erfolgte durch eine rasche Aufwärtsbewegung des Mikroskoptisches gegen die Pipetten, ohne diese selbst in ihrer Lage zu verändern. Dadurch wurde das Gefäß in die gleiche optische Ebene wie die Pipettenspitzen gebracht, und es resultierte eine scharfe Abbildung.
Als Kriterien für eine einwandfreie Okklusion galten: eine gleichmäßige Verteilung der Erythrozyten im okkludierten Gefäßabschnitt und postokklusiv gleichmäßiger Fluß im betreffenden Gefäß. Dies war in der Regel nicht der Fall bei verschiedener Höhe der Glaspipetten. Dabei konnte es zu einer Ungleichverteilung der Erythrozyten kommen, in der Weise, daß distal ein Aufstau entstand, während die proximalen Gefäßabschnitte von Erythrozyten frei blieben. Außerdem kam es häufig bei großen Höhendifferenzen zum Ein- bzw. Ausströmen von Erythrozyten aus dem okkludierten Gefäßabschnitt.

Okkludiert wurden Kapillaren in den arteriellen und venösen Abschnitten. Die präkapillären Arteriolen (A4) und die postkapillären Venolen (V4) wurden z.T. miteinbezogen. Ziel und Begründung dieses Vorgehens wird im Ergebteil dargelegt werden. Die Gefäße in den Muskelpräparaten wurden grundsätzlich auf die gleiche Art okkludiert.

Im folgenden soll nun dargestellt werden, wie aus den so erhaltenen Daten der lokale Hämatokrit berechnet wurde.

a) Mittleres corpuskuläres Volumen - Systemhämatokrit

Die Bestimmung dieser Werte war notwendig, um mit den aus den Okklusionsversuchen gewonnenen Daten einen lokalen

Hämatokrit (HKT) errechnen zu können. Der Systemhämatokrit (HKT_{system}) wurde mit der Mikromethode nach STRUMIA oder HAWKSLEY bestimmt, wobei zu Präparationsbeginn mit zwei heparinisierten Glaskapillaren Blut aus der A. carotis abgenommen wurde. Die Glaskapillaren wurden mit Kittmasse verschlossen und 6.5 Minuten lang bei 14 000 Umdrehungen zentrifugiert und der Systemhämatokrit auf einer Skala abgelesen. Die Hämatokritbestimmung wurde unmittelbar vor Versuchsende wiederholt und zusätzlich eine Bestimmung aus der V. mesenterica durchgeführt. Zur Berechnung des mittleren corpuskulären Volumens (MCV oder Erythrozyteneinzelvolumen) wurde der Systemhämatokrit als Mittelwert aus den beiden in der A. carotis gewonnenen Hämatokritwerten herangezogen. Außerdem mußte noch die Erythrozytenzahl/mm^3 bestimmt werden, die nach Verdünnung mit HAYEMscher Lösung in der THOMA-Zählkammer erfolgte. Das MCV ergab sich nach folgender Gleichung:

$$MCV\ (\mu m^3) = \frac{\text{Hämatokrit (\%)} \times 10}{\text{Erythrozyten (in Mill./mm}^3)}$$

b) Lokaler Hämatokrit

Aus den Bandaufzeichnungen des Okklusionsvorgangs wurden folgende Daten gewonnen: Innendurchmesser und Länge eines okkludierten Gefäßabschnitts sowie die Anzahl der Erythrozyten in einem solchen Gefäßabschnitt. Aus Gründen der morphologischen Zuordnung wurde die Lage der okkludierten Gefäßstrecke auf der betreffenden Kapillare festgestellt. Darüber hinaus wurde die Gesamtlänge des Gefäßes bestimmt. Alle Längen wurden mit einem Kartographen ausgemessen, die Innendurchmesser mit dem Stechzirkel ermittelt. Diese Werte wurden unter Berücksichtigung des videooptischen Vergrößerungsfaktors, der zu Beginn jedes Versuchs mit einem Objektmikrometer bestimmt worden war, auf die Längeneinheit μm umgerechnet. Der lokale Hämatokrit ergab sich als prozentualer Anteil des Erythrozyten-

volumens im okkludierten Gefäßabschnitt (V_E), bezogen auf dessen Gesamtvolumen (V_G):

Erythrozytenvolumen $V_E = n \times MCV$

n: Anzahl der Erythrozyten im okkludierten Gefäßabschnitt

MCV: mittleres corpuskuläres Volumen = Erythrozyteneinzelvolumen

Gefäßvolumen $V_G = \widetilde{\pi} \times l \times \frac{d^2}{4}$

l: Länge des okkludierten Gefäßabschnitts

d: Innendurchmesser

Kapillarhämatokrit $HKT = \frac{V_E}{V_G} \times 100$

Aus Gründen der Meßgenauigkeit wurden nur diejenigen lokalen Hämatokritwerte akzeptiert, bei denen die Länge des okkludierten Gefäßabschnitts mindestens das Zehnfache des Innendurchmessers betrug. Unter diesen Voraussetzungen ließ sich die Hämatokritschwankung, die durch einen Erythrozyten mehr oder weniger hervorgerufen werden könnte, unter ein Niveau von $\pm$ 5 % reduzieren.

Die Methode brachte bei der Anwendung an Kapillaren keine Schwierigkeiten mit sich. Bei präkapillären Arteriolen und postkapillären Venolen jedoch befanden sich im okkludierten Gefäßabschnitt in der Regel soviele Erythrozyten, daß Fehlbestimmungen durch Überlagerung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten.

3. Bestimmung von Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit und Blutstromstärke

Die Bestimmung erfolgte mit dem Photodetektor-T-System von HOLCOMB und HENRICH. Dieses Verfahren basiert auf der photometrischen Zweischlitzmethode nach WAYLAND und JOHNSON (1967). Im Prinzip fällt das Licht nach dem Durchgang

durch das Mikroskop auf vier Schlitze in das Photodetektor-T-System und wird hier auf vier zugehörige Photodioden gelenkt. Die Abbildung von sich bewegenden Erythrozyten erzeugt elektrische Impulse, deren Frequenz gemessen wurde. Unter Berücksichtigung des Diodenabstands und des Gefäßquerschnitts bestand die Möglichkeit, hohe Erythrozytenströmungsgeschwindigkeiten messen zu können. Die simultane Aufzeichnung auf Videoband erweiterte darüber hinaus die Anwendbarkeit dieser Methode.

Wie in Abb. 3 ersichtlich, bestand die Meßvorrichtung aus einem Mikroskop (ZEISS, Gleichstrom-Transillumination), Videokamera (QUELLE SW, CTV 2070), Monitor (NECKERMANN Nr. 676/179), also aus einer videomikroskopischen Anlage und dem photometrischen Meßsystem. Dieses setzte sich aus der photometrischen Meßeinheit (vier Schlitze mit zugehörigen Photodioden) und Netzteil, sowie einem Korrelator zusammen. Ein Strahlenteiler ermöglichte es, gleichzeitig photometrisch zu messen und das Gefäß auf dem Monitor zu kontrollieren. Die Projektion der vier Schlitze auf den Bildschirm wurde gewöhnlich vor Versuchsbeginn mit Hilfe eines Objektmikrometers durch vier Markierungsstriche gekennzeichnet. In der vorliegenden Arbeit war das innere Schlitzpaar mit einem Abstand von 5.5 µm zur Bestimmung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in allen Fällen ausreichend. Sehr hohe Geschwindigkeiten, die den Einsatz des äußeren Schlitzpaares (Abstand 11 µm) erforderlich gemacht hätten, traten nicht auf.

Im einzelnen wird das Bild des zu untersuchenden Gefäßes mittels der Bildschirmmarkierung auf die Schlitze projiziert. Dabei werden die vorbeifließenden Erythrozyten von den zugehörigen Photodioden als Helligkeitsschwankungen registriert, die in elektrische Impulse umgesetzt werden. Aufgrund des Abstands der Schlitze entsteht durch die Erythrozytenbewegungen eine geschwindigkeitsabhängige Zeitdifferenz der Impulse zwischen den beiden benutzten Photodioden. Nach Vorverstärkung werden die Impulsmuster der beiden Dioden miteinander korreliert. Dies erreicht man mit einem analogen Verschieberegister, dessen Takt-

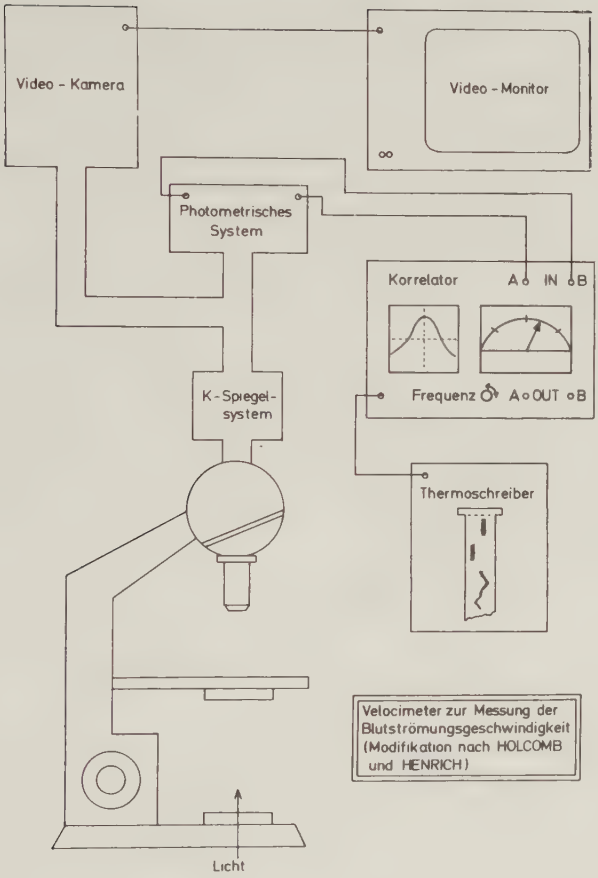


Abb. 3: Blockschema des photometrischen Meßsystems zur Ermittlung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit

Das photometrische System enthält vier Schlitze mit Photodioden und ist mit dem Korrelatoreingang für die Kreuzkorrelation der Signalmuster verbunden.

frequenz stufenlos regulierbar ist und mit dem man das Signalmuster der ersten Diode soweit verzögern kann, daß es mit dem der zweiten zeitgleich wird. Man hebt gewissermaßen die Zeitdifferenz zwischen den beiden Dioden auf, so daß man die eingestellte Taktfrequenz als Maß für diese Zeitdifferenz ansehen kann. Eine optimale Korrelation der Impulsmuster ist dann erreicht, wenn auf dem Oszillographen des Korrelators (64 Punkte, Kreuzkorrelation) eine Normalverteilungskurve erscheint.
Bei der Messung wird mit Hilfe eines drehbaren Spiegelsystems das Bild des Gefäßes so gedreht, daß zuerst der Schlitz passiert wird, dessen zugehöriges Impulsmuster verzögerbar ist. Dann wird die Taktfrequenz solange hochreguliert, bis sie die erforderliche Höhe erreicht. Dies ist daran zu erkennen, daß der Zeiger der Frequenzskala an einer Stelle stehenbleibt, obwohl die Frequenz noch weiter erhöht wird. Es wird die Normalverteilungskurve, die sich nach etwa einer Minute einstellt, abgewartet und dann die Taktfrequenz mit einem Thermoschreiber mindestens vier Minuten lang registriert. Nach diesen fortlaufenden Registrierungen der Taktfrequenz wird später die Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit nach folgender Formel berechnet:

$$v = \frac{1\ (\mu m) \times f}{400}$$

v: Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (mm/s)
f: Taktfrequenz
l: Schlitzabstand (5.5 µm)

Bei der Berechnung der Stromstärke wird die Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit der Plasmaströmungsgeschwindigkeit gleichgesetzt. Dies gilt nur für Gefäße, deren Durchmesser unter 10 µm liegt. Bei größerem Durchmesser wird wegen des paraboloiden Strömungsprofils ein Korrekturfaktor von 1/1,6 (BAKER und WAYLAND, 1974) eingeführt.
Die Stromstärke $\dot{V}$ erhält man nach folgender Gleichung:

$$\dot{V} = v \times \pi \times \frac{d^2}{4}$$

v: Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit
d: Innendurchmesser des Gefäßes

Die Messung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit wurde an 18 Tieren durchgeführt, wobei die Gruppenzusammensetzung die gleiche war wie bei den Okklusionsversuchen. Lagerung und Überwachung der Tiere während des Versuchs er-

folgten ebenfalls wie oben beschrieben. Lediglich die Überströmung mit Tyrodelösung wurde durch das Abdecken des befeuchteten Präparats mit Klarsichtfolie ersetzt.

Auch hier wurde der Innendurchmesser des Gefäßes, Lage der Meßpunkte sowie Gesamtlänge mit Zirkel bzw. Kartographen bestimmt. Die Messungen wurden an Kapillaren arteriell und venös sowie an prä- und postkapillären Gefäßen durchgeführt. Im Gegensatz zur Okklusionsmethode gibt es bei dieser Methode keine Beschränkung bezüglich der Anwendbarkeit auf Gefäße mit größerem Kaliber.

Zusätzlich zur oben beschriebenen Methode der Velocimetrie stand noch eine Meßvorrichtung zur Bestimmung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit nach TOMPKINS et al. (1974) zur Verfügung. Diese arbeitet nach dem gleichen Prinzip wie die Methode von HOLCOMB und HENRICH, ermöglicht aber die Auswertung nach Speicherung auf Videoband. In einer Pilotstudie wurde mit Hilfe dieses Systems versucht, transkapilläre Flüssigkeitsbewegungen zu erfassen. Dabei wurde eine Kapillare möglichst in ihrem gesamten Verlauf über einen Zeitraum von fünf Minuten auf Videoband aufgezeichnet. Die Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit wurde später durch wiederholtes Abspielen dieser Bandaufzeichnung an mehreren voneinander verschiedenen Stellen der Kapillare ausgemessen, wobei durch ebenfalls auf dem Videoband gespeicherte Zeitmarkierungen die Gleichzeitigkeit der Messungen gewährleistet war. Wie oben beschrieben, wurde aus der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit die Stromstärke berechnet. Unterschiede in der Stromstärke an verschiedenen Abschnitten ein und derselben Kapillare wurden als Hinweis auf unterschiedlich ausgeprägte Filtrations- oder Reabsorptionsvorgänge gewertet. Bei der Größe der gemessenen Unterschiede, die im Bereich der Filtrationsvorgänge bis zu 50 % betrugen, wäre selbst eine Ungenauigkeit der Geschwindigkeitsbestimmung von 10 % noch tolerierbar.

Alle Ergebnisse wurden nach üblichen Methoden der Statistik bearbeitet. Angegeben wurden jeweils der Mittelwert ($\bar{x}$) und die mittlere Abweichung der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$). Unterschiede wurden auf ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ geprüft, sofern nichts anderes im Text angegeben ist.

ERGEBNISSE

1. HKT-Bestimmung durch Doppelokklusion

An insgesamt 31 Ratten wurde der HKT in Kapillaren bestimmt. Dabei handelte es sich im einzelnen um 7 spontan hypertone (SHR) Tiere im Alter von 18 ± 1 Wochen (stabil hyperton, "älter") und 6 Tiere im Alter von 7 ± 1 Wochen (prähyperton, "jünger"). Als Kontrollgruppen dienten Tiere des normotonen Stammes Wistar-Kyoto (WKY) in den entsprechenden Altersgruppen. Es wurden hierbei 10 ältere und 8 jüngere Tiere verwendet.

Die Ermittlung des lokalen HKT im Mesenterium der Ratte erfolgte mit der in der Methodik beschriebenen Doppelokklusionsmethode in präkapillären Arteriolen (A4) und postkapillären Venolen (V4), sowie in den vor- bzw. nachgeschalteten Kapillaren, jeweils unmittelbar nach deren Abgang aus der präkapillären Arteriole ("arteriell") bzw. kurz vor ihrer Einmündung in die postkapilläre Venole ("venös"). Ziel war es, außer einzelnen lokalen Hämatokritwerten in Kapillaren Änderungen des Hämatokrits im Verlauf einer Kapillare festzustellen, um so etwas über transmurale Flüssigkeitsbewegungen in der Endstrombahn aussagen zu können. Die sogenannten Mittelkapillaren, also jene, die nicht nach ihrer Strömungsrichtung bestimmt werden konnten, wurden nicht zur Messung des Hämatokrits herangezogen, weil hier nur Mischwerte zu erwarten waren. Dabei ergaben sich bei den stabil hypertonen Tieren für die Kapillaren folgende Mittelwerte: arteriell 28 %, venös 35 %; bei der normotonen Vergleichsgruppe: arteriell 22 %, venös 27 %. Für die jungen Tiere galt entsprechend: prähyperton arteriell 37 %, venös 41 %; sowie junge normotone: arteriell 22 %, venös 26 %. Die Ergebnisse sind schematisch in Abb. 4 zusammengefaßt.

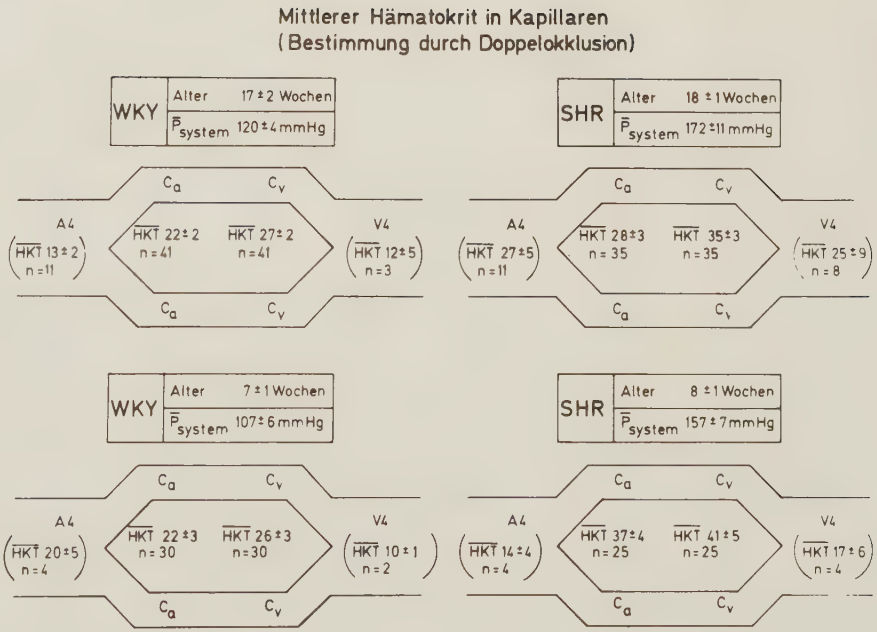


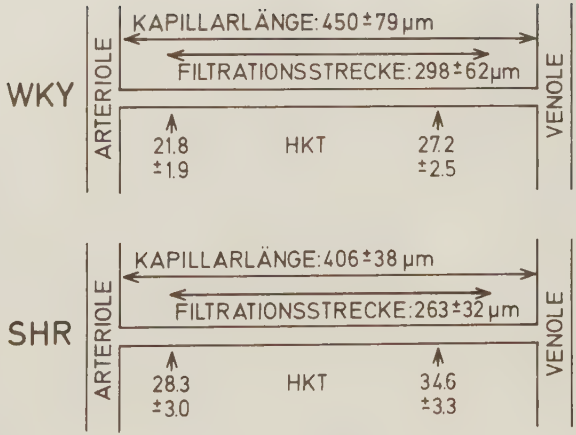
Abb. 4: Vergleich der Hämatokritwerte in Kapillaren von jungen und alten SHR bzw. WKY (HKT in %; n: Anzahl; C_a = arterielles, C_v = venöses Ende einer Kapillare)

Die Werte für präkapilläre Arteriolen (A4) und postkapilläre Venolen (V4) sind in Klammern gesetzt, weil hier die angewendete Doppelokklusionsmethode aufgrund der möglichen Überlagerung der Erythrozyten ihre Grenzen erreicht.

Für die in der Abbildung angegebenen Mittelwerte konnten nur beim Vergleich der jungen WKY mit den prähypertonen Ratten sowohl bei der Betrachtung der arteriellen Werte als auch bei den venösen Werten signifikante Unterschiede festgestellt werden ($p < 0.05$). Beim Vergleich der HKT-Mittelwerte bei alten WKY-Ratten mit denen der stabil hypertonen Ratten fand sich sowohl arteriell als auch venös eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.1. Es besteht hier also die gleiche Tendenz. - Eine Erklärung für die extrem hohen Werte bei prähypertonen Ratten kann nicht angegeben werden.

Die für präkapilläre Arteriolen und postkapilläre Venolen ermittelten Werte sind in der Abb. 4 in Klammern gesetzt. Dies soll zeigen, daß diese Werte nicht unbedingt als repräsentativ angesehen werden, da zum einen die Anzahl der gemessenen und auswertbaren Gefäße sehr niedrig liegt und zum anderen die Doppelokklusion bei diesen Gefäßgrößen technisch als nicht ausreichend zuverlässig angesehen wird.

Aus der arterio-venösen HKT-Differenz der einzelnen Kapillaren wurde außerdem die transkapilläre Flüssigkeitsverschiebung bilanzierend berechnet. Es wurde also errechnet, welcher Teil von einem in die Kapillare einströmenden nl Blut im Mittel filtriert (bzw. reabsorbiert) wurde, um eine entsprechende arterio-venöse HKT-Differenz zu bewirken. Dabei ergaben sich für die stabil hypertonen Ratten 0.27 ± 0.03 nl, $n = 28$ (-0.12 ± 0.05 nl, $n = 6$), für die jungen 0.27 ± 0.04 nl, $n = 19$ (-0.62 ± 0.19 nl, $n = 5$); bei den entsprechenden alten WKY-Tieren 0.27 ± 0.03 nl, $n = 32$ (-0.27 ± 0.08 nl, $n = 8$), bei den jungen 0.38 ± 0.06 nl, $n = 15$ (-0.29 ± 0.1 nl, $n = 14$). Die zugehörigen Filtrationsstrecken unterschieden sich dabei nicht signifikant, wie Abb. 5 beispielhaft für den Fall der alten Tiere zeigt.



$\bar{P}_{system}$ (mmHg)	124 ± 5
ALTER (Wo)	17 ± 2
$HKT_{carotis}$	54 ± 1

MESENTERIUM

$\bar{P}_{system}$ (mmHg)	172 ± 11
ALTER (Wo)	18 ± 1
$HKT_{carotis}$	55 ± 1

Abb. 5: Mittlerer kapillärer Hämatokrit auf der arteriellen und venösen Seite bei WKY und SHR
Beachte den praktisch gleichen Systemhämatokrit in den beiden Tiergruppen.

Weiterhin wurden die einzelnen lokalen HKT-Werte gruppiert und ihre Verteilung als Säulendiagramm dargestellt. Diese Diagramme für die arteriellen Werte bei allen vier Gruppen zeigt Abb. 6.

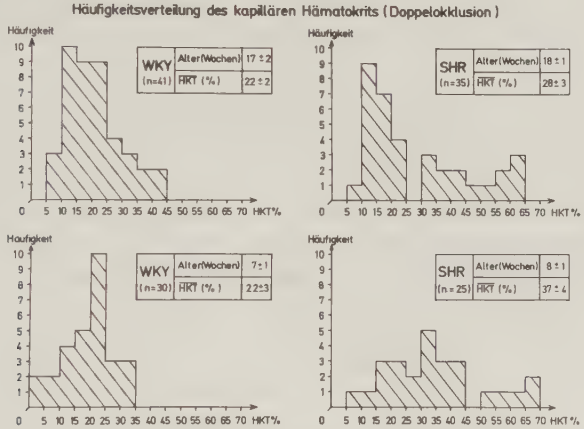


Abb. 6: Vergleich der Häufigkeitsverteilung der kapillären Hämatokritwerte bei jungen und alten SHR bzw. WKY

Dargestellt ist nur die Verteilung der arteriellen HKT-Werte. Bemerkenswert ist, daß bei hypertonen Tieren durch das Auftreten hoher HKT-Einzelwerte die Verteilungen weiter nach rechts hin ausgezogen sind.

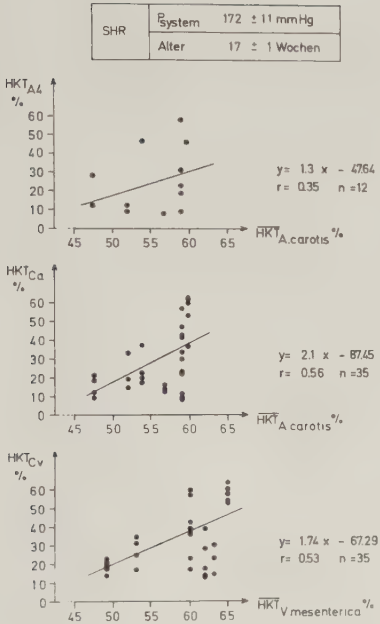
Dabei wurde festgestellt, daß die HKT-Mittelwerte beim Vergleich der beiden WKY-Gruppen gleich waren, wobei allerdings der Gipfel bei den jungen Tieren weiter nach rechts verschoben und deutlicher ausgeprägt war. Bei den SH-Ratten zeigte sich eine deutliche Altersabhängigkeit des lokalen Hämatokrits, wobei hier bei den alten Tieren nicht nur der Mittelwert, sondern auch der Gipfel der Verteilung bei niedrigeren HKT-Werten zu liegen kam. Dieser Gipfel befand sich bei alten SH-Tieren und alten WKY-Tieren in der gleichen Gruppe (10 % bis 15 %), allerdings finden sich bei den

stabil hypertonen Tieren vereinzelt Kapillaren mit sehr hohen HKT-Werten, die den höheren Mittelwert verursacht haben dürften. In beiden Tiergruppen war dieser Häufigkeitsgipfel bei den jungen Tieren weiter nach rechts verschoben als bei den entsprechenden älteren. Für die venöse Seite ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen, die Kurven waren lediglich insgesamt weiter rechts lokalisiert.

Beim Systemhämatokrit zeigten sich keine vergleichbaren Tendenzen: stabil hypertone Tiere arteriell 55 %, venös 59 %; prähypertone Tiere arteriell 53 %, venös 59 %; alte WKY arteriell 55 %, venös 60 %; junge WKY arteriell 49 %, venös 54 %. Es war deshalb naheliegend zu untersuchen, ob zwischen den kapillären Hämatokritwerten und dem Systemhämatokrit eine Beziehung bestand. Die Ergebnisse zeigen die Abbildungen 7 a und 7 b.

Auch hier wurden nur die Daten der alten Tiere dargestellt. Es ergab sich keine deutliche Abhängigkeit, obwohl bei den stabil hypertonen Tieren zumindest eine engere Korrelation berechnet werden konnte als bei den WKY-Tieren.

Da die kapillären HKT-Werte in der Größenordnung gut mit der Literatur übereinstimmten, die Systemhämatokritwerte aber relativ hoch waren, sollten in einer Zusammenfassung (Tab. 2) alle verfügbaren Daten, die von unterschiedlichen Untersuchern des Labors stammten, zusammengestellt und mit den eigenen Werten verglichen werden. Außerdem wurde noch ein weiterer Rattenstamm aus Vergleichsgründen in die Aufstellung miteinbezogen. Die Möglichkeit einer Hämatokriterhöhung durch Durstenlassen der Tiere war nicht gegeben: es bestand stets freier Zugang zum Trinkwasser; die relative Luftfeuchtigkeit in den Tierräumen betrug 70 % bis 80 %.



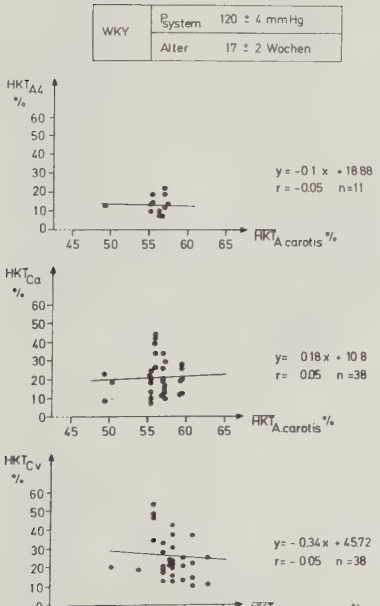


Abb. 7 a, b:
Beziehung zwischen Systemhämatokrit und Kapillarhämatokrit bei normotonen und spontan hypertonen Ratten

Aufgetragen wurde jeweils die Beziehung zwischen dem HKT in der A. carotis communis (= Systemhämatokrit) und in den präkapillären Arteriolen (A4), bzw. "arteriellen" Kapillaren (Ca) sowie der HKT in der V. mesenterica (= Systemhämatokrit) und dem venösen Kapillarhämatokrit, wobei in keinem Fall eine Abhängigkeit gezeigt werden konnte. Rechts im Bild ist jeweils die Gleichung der Regressionsgeraden, der Korrelationskoeffizient (r) und die Anzahl der Einzelwerte (n) angegeben. In keinem Fall war der Systemhämatokrit artefiziell verändert worden.

Stamm	Alters-gruppe	Alter (Wochen) -Mittelwert-	$\bar{P}_{system}$ (mmHg)	Gewicht (g)	$\overline{HKT}$ (%) A.carotis	$\overline{HKT}$ (%) V.mesenterica	Erythrozyten-einzelvolumen (μm^3)
SHR	6-10 Wochen	8 ± 1 n(20)	136 ± 5 n(16)	123 ± 5 n(20)	54.7 ± 0.4 n(15)	57.8 ± 0.8 n(9)	62.9 ± 2.5 n(14)
	11-16 Wochen	14 ± 1 n(24)	161 ± 5 n(24)	177 ± 7 n(24)	56.7 ± 2.0 n(11)	58.1 ± 2.5 n(7)	71.4 ± 4.0 n(10)
	17-24 Wochen	20 ± 1 n(20)	168 ± 6 n(20)	187 ± 11 n(20)	54.6 ± 1.1 n(10)	59.1 ± 1.7 n(10)	60.8 ± 1.5 n(11)
WKY	6-10 Wochen	8 ± 1 n(20)	102 ± 4 n(17)	116 ± 6 n(20)	50.2 ± 0.6 n(20)	54.0 ± 1.0 n(16)	66.7 ± 2.1 n(20)
	11-16 Wochen	14 ± 1 n(9)	121 ± 4 n(9)	250 ± 15 n(9)	54.3 ± 1.0 n(9)	57.4 ± 1.1 n(8)	69.2 ± 0.9 n(9)
	17-24 Wochen	18 ± 0 n(3)	116 ± 3 n(3)	233 ± 37 n(3)	56.7 ± 2.3 n(3)	61.8 ± 1.9 n(3)	67.7 ± 0.6 n(3)
WISTAR INSTITUT	6-10 Wochen	9 ± 1 n(27)	110 ± 4 n(24)	154 ± 8 n(27)	52.0 ± 1.5 n(16)	58.0 ± 1.9 n(11)	70.6 ± 2.4 n(16)
	11-16 Wochen	12 ± 1 n(26)	115 ± 4 n(23)	201 ± 9 n(26)	52.9 ± 0.9 n(22)	56.1 ± 1.8 n(17)	69.6 ± 2.3 n(23)
	17-24 Wochen	18 ± 1 n(5)	105 ± 6 n(5)	254 ± 32 n(5)	—	—	—

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (n)

Tab. 2: Darstellung von im Labor durch verschiedene Untersucher ermittelten rheologisch relevanten Parametern unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht bei verschiedenen Rattenstämmen (unter Einbeziehung der eigenen Daten)

Die Hämatokritbestimmung durch Doppelokklusion wurde auch an Muskelpräparaten durchgeführt um zu demonstrieren, daß diese Technik durchaus auch bei anderen Geweben angewendet werden kann. Tab. 3 bringt als Beispiel einige Daten. Unterschiede zum Mesenterium konnten jedoch aus diesen Daten erwartungsgemäß nicht festgestellt werden.

Tab. 3: Lokaler Hämatokrit in Einzelkapillaren (M. gracilis)

	Alter (Wochen)	P_{system} (mmHg)	HKT_{system} (%)	HKT_{Ca} (%)	HKT_{Cv} (%)
SHR	20	170	55	11	17
				17	18
				13	21
WKY	15	105	54	40	32
				22	22
				56	42
				23	48
SHR	8	130	46	39	13
				17	22
				16	31
				16	16
WKY	7	110	48	27	21
				17	26
				16	19
				19	30

2. Photometrische Bestimmung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (ESG,v)
   - Berechnung von Stromstärke (V), Filtrationsraten und Wandschergrad -

Die Bestimmung der ESG erfolgte mit der im Methodikteil beschriebenen photometrischen Zweischlitzmethode an insgesamt 18 Tieren, je 9 WKY-Ratten und 9 SH-Ratten beiderlei Geschlechts. Bei den WKY wurden 4 junge Tiere (7 $\pm$ 1 Wochen)

und 5 alte Tiere (17 ± 1 Wochen) verwendet; bei den SH-Ratten 5 prähypertone (8 ± 1 Wochen) und 4 stabil hypertone (20 ± 1 Wochen). Es wurde darauf geachtet, daß die Bestimmung der ESG möglichst entsprechend den Okklusionsversuchen in den präkapillären Arteriolen (A4), postkapillären Venolen (V4) und Kapillaren am Abgang ("arteriell") und an der venolären Einmündung ("venös") erfolgte. Die in der Mesenterialstrombahn gewonnenen Mittelwerte der ESG und der Stromstärke sind zusammen mit der jeweiligen Anzahl der Messungen in Abb. 8 zusammengefaßt.

Für die Stromstärke ergab sich beim Vergleich der Mittelwerte auf der venösen Kapillarseite bei prähypertonen und stabil hypertonen Tieren eine signifikante Differenz ($p < 0.02$). Für jede Kapillare wurde aus der jeweils berechneten arteriellen und venösen Stromstärke eine Stromstärkedifferenz ermittelt. War die Stromstärke arteriell höher als venös, wurde angenommen, daß die Kapillare filtrierte; dann ergab sich eine Filtrationsrate, im umgekehrten Fall eine Reabsorptionsrate. Das Mittel dieser Einzelwerte zeigt Abb. 9. Bemerkenswert war der Hinweis auf eine ausgeprägte Reabsorptionstätigkeit bei den jungen Tieren.

Trotz der relativ niedrigen Anzahl von Einzelmessungen wurden die Mittelwerte der arteriellen Stromstärken in allen 4 Tiergruppen für filtrierende und reabsorbierende Kapillaren getrennt berechnet. Mit Hilfe der über die HKT-Differenz gewonnenen Angaben, welcher Volumenanteil von 1 nl Blut filtriert bzw. reabsorbiert wurde, sollte approximativ ermittelt werden, wie groß die so zu errechnenden Filtrations- bzw. Reabsorptionsraten waren. Obwohl mit zwei verschiedenen Methoden zwei verschiedene Kollektive verglichen wurden, ergab sich, daß die auf diesem Weg gewonnenen Werte jeweils im Streuungsbereich der über die ESG gewonnenen Daten lagen.

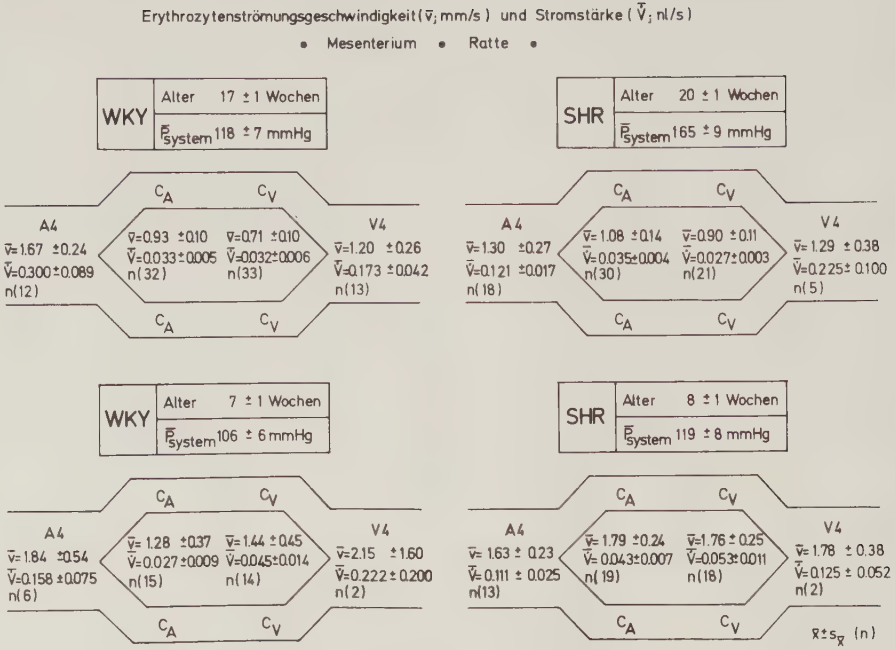


Abb. 8: Vergleich von Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit und Stromstärke bei den verwendeten Rattengruppen

Signifikante Unterschiede fanden sich bei den Mittelwerten der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit nur beim Vergleich folgender Gruppen: prähypertone und stabil hypertone Tiere sowohl arteriell ($p < 0.01$) als auch venös ($p < 0.05$); alte WKY verglichen mit jungen WKY nur venös ($p < 0.05$).

Im folgenden soll die Beziehung zwischen Gefäßdurchmesser und ESG bzw. Stromstärke untersucht werden. Um zahlenmäßig möglichst repräsentative Mittelwerte für Kapillardurchmesser bei den vier zu untersuchenden Rattengruppen zu erhalten, wurden sämtliche ermittelten Innendurchmesser aus den Okklusionsversuchen und den Versuchsserien, in denen die ESG bestimmt wurde, zusammengefaßt (Tab. 4).

Tab. 4: Innendurchmesser von Mesenterialkapillaren der Ratte

	Innendurchmesser (µm)		
	arteriell	venös	Anzahl (n)
SHR (17 Wochen)	5.8 ± 0.13	5.9 ± 0.14	76
SHR (8 Wochen)	5.4 ± 0.17	5.6 ± 0.14	66
WKY (17 Wochen)	6.7 ± 0.18	7.3 ± 0.23	63
WKY (8 Wochen)	6.0 ± 0.19	6.3 ± 0.21	48

Verglichen wurden - jeweils für das arterielle und venöse Kapillarende getrennt - die Kapillardurchmesser bei SHR mit den entsprechenden bei WKY, sowie in beiden Rattenstämmen die verschiedenen Altersgruppen untereinander. Dabei konnten deutlich signifikante Differenzen der verglichenen Innendurchmesser ermittelt werden ($p < 0.05$), mit Ausnahme des Vergleichs der venösen Durchmesser bei jungen und alten SHR ($p \leq 0.10$). Als eine rheologisch relevante Größe wurde der Wandschergrad für jeden einzelnen Wert der ESG ermittelt. Die Berechnung erfolgte nach folgender Beziehung:

$$\text{Wandschergrad } (1/s) = \frac{v \text{ (mm/s)}}{0.25 \times d \text{ (mm)}}$$

Die Ergebnisse sind in Abb. 10 dargestellt. Es wurde der Übersichtlichkeit halber auf die Darstellung der Streubreiten verzichtet, die allerdings beträchtliche Schwan-

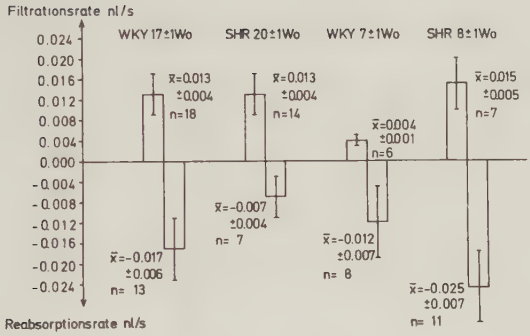


Abb. 9: Vergleich der Filtrations- und Reabsorptionsraten nach Gruppierung

Eine Zuordnung der transkapillären Flüssigkeitsverschiebung zur arteriolären oder venolären Seite ist hierbei nicht berücksichtigt.

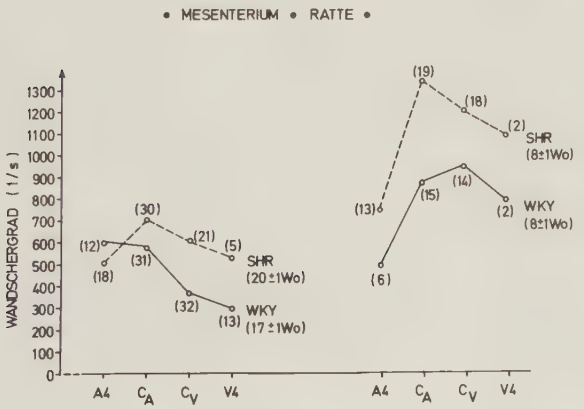


Abb. 10: Wandschergrad in Abhängigkeit von der Gefäßklasse bei den verschiedenen Tier- und Altersgruppen

Wegen der starken Streuung geben die dargestellten Kurven nur tendenziell höhere Werte bei stabil hypertonen und prähypertonen Tieren wieder.

Abb. 11 a

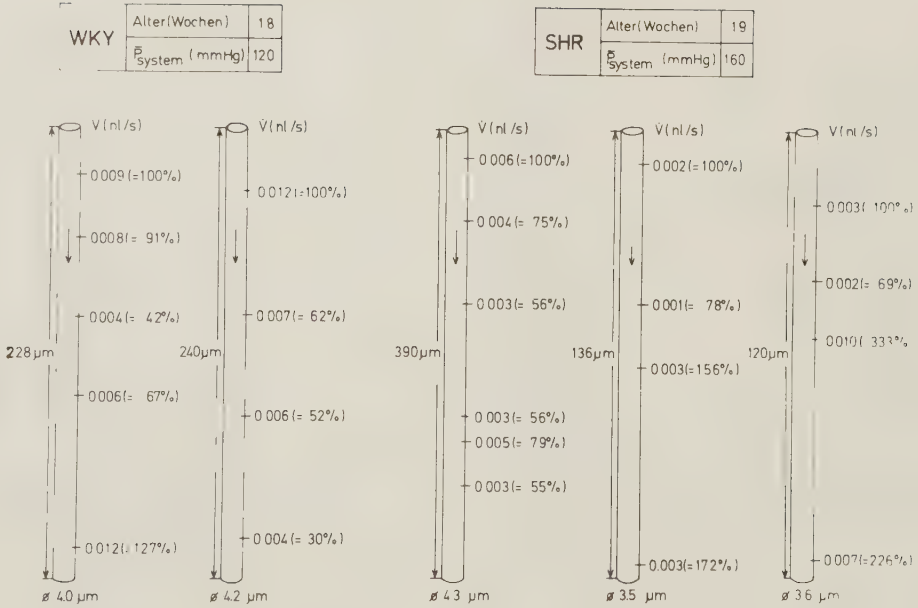

WKY
Alter(Wochen) 18
$\bar{P}_{system}$ (mmHg) 120
SHR
Alter(Wochen) 19
$\bar{P}_{system}$ (mmHg) 160
V̇(nl/s)
0.009(=100%)
0.008(= 91%)
0.004(= 42%)
228µm
0.006(= 67%)
0.012(=127%)
ø 4.0 µm
V̇(nl/s)
0.012(=100%)
0.007(= 62%)
240µm
0.006(= 52%)
0.004(= 30%)
ø 4.2 µm
V̇(nl/s)
0.006(=100%)
0.004(= 75%)
0.003(= 56%)
390µm
0.003(= 56%)
0.005(= 79%)
0.003(= 55%)
ø 4.3 µm
V̇(nl/s)
0.002(=100%)
0.001(= 78%)
136µm
0.003(=156%)
0.003(=172%)
ø 3.5 µm
V̇(nl/s)
0.003(=100%)
0.002(= 69%)
120µm
0.001(=333%)
0.007(=226%)
ø 3.6 µm

Abb. 11 b

WKY	Alter (Wochen)	8.5
	$\bar{P}_{system}$ (mmHg)	120

SHR	Alter (Wochen)	8.5
	$\bar{P}_{system}$ (mmHg)	130

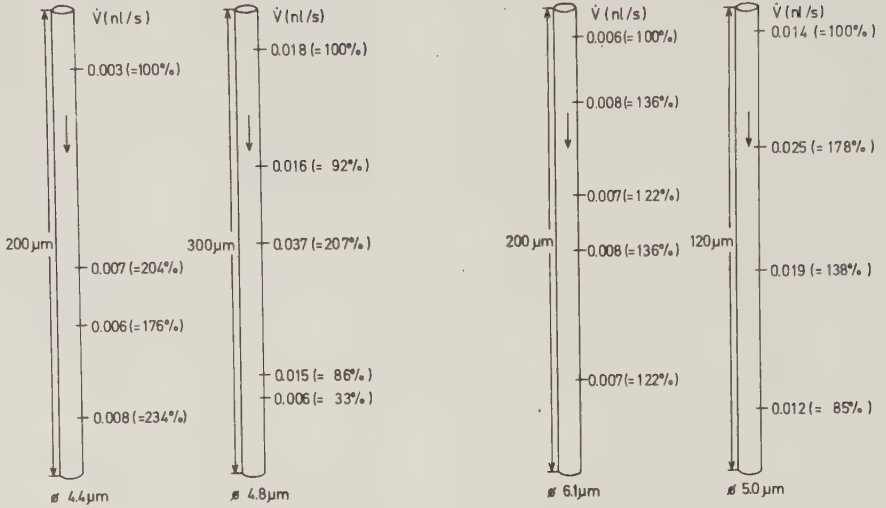


Abb. 11 a, b: Einzelbefunde bei der simultanen Messung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit

Dargestellt wurden jeweils die an einer bestimmten Stelle der Kapillare ermittelten Stromstärkewerte absolut und bezogen auf den arteriellen Wert. Die Lage dieser Meßpunkte ist maßstabsgerecht in die Zeichnung eingetragen. Da die Absolutwerte der Stromstärke nachträglich in der Zeichnung auf vier Stellen gerundet wurden, ergaben sich zum Teil erhebliche Diskrepanzen zu den prozentualen Angaben. Zusätzlich wurde für jede einzelne Kapillare ihre Gesamtlänge und der Innendurchmesser angegeben. Bemerkenswert für alle vier Gruppen ist die Dynamik der Flüssigkeitsverschiebung in Längsrichtung der Kapillare.

kungen zeigten. Eine Analyse des Wandschergrads läßt in der Tendenz erkennen, daß weniger ein Unterschied zwischen Tieren mit oder ohne Hypertonus, als vielmehr eine erhebliche Altersabhängigkeit bestand, wobei junge Tiere sowohl bei SHR als auch bei WKY die höheren Daten aufwiesen.

3. Simultane Messung der ESG in Einzelkapillaren; Berechnung von Stromstärke und Filtrationsraten

Bei der im folgenden vorzustellenden kleinen Versuchsserie sollten exaktere Aufschlüsse über den Ablauf von Filtrations- und Reabsorptionsvorgängen im Längsverlauf von Kapillaren erhalten werden. Es wurde bei jeweils einer Ratte aus den vier Versuchstiergruppen versucht, in möglichst geringen Abständen die ESG zu messen, um aus der Stromstärkedifferenz Daten über transkapilläre Flüssigkeitsbewegungen zu erhalten.

> Dabei wurde eine Meßanordnung nach TOMPKINS et al. (1974) benutzt, bei der die Bestimmung der ESG nach Bandaufzeichnung photometrisch erfolgte (s. Methodik S. 15). Durch wiederholtes Abspielen des Videobandes wurde die ESG an verschiedenen Stellen der Kapillare absolut simultan gemessen, was durch Zeitmarkierungen gewährleistet wurde. Aus der so bestimmten ESG wurde dann die zugehörige Stromstärke und aus ihrer lokalen Differenz schließlich die Filtrations- bzw. Reabsorptionsrate berechnet.

Die unmittelbar nach dem Abgang der Kapillare aus der präkapillären Arteriole (A4) gemessene Stromstärke wurde gleich 100 % gesetzt und die folgenden Werte auf diesen Ausgangswert bezogen. Wie die Abbildungen 11a und 11b zeigen, verhielten sich nur zwei Kapillaren gemäß der STARLINGschen Hypothese, während die übrigen keine bestimmte Tendenz in ihrem Verhalten erkennen ließen. Diese Einzelbefunde lassen natürlich keine Aussagen zu über eventuelle Unterschiede im transkapillären Flüssigkeitsaustausch zwischen SHR und WKY, ebensowenig bezüglich einer eventuellen Altersabhängigkeit.

4. Kapillarbettgeometrie im Mesenterium der Ratte

In einigen Fällen war es bei beiden Versuchsserien möglich, kleine Gefäßgebiete - also sämtliche Kapillaren zwischen einer Arteriole und Venole - vollständig zu erfassen.

Ein solches Beispiel zeigt Abb. 12 für die Bestimmung des lokalen HKT durch Doppelokklusion. Eingetragen sind nur die Okklusionsstrecken mit den zugehörigen HKT-Werten, die Gefäßlängen und die Strömungsrichtung. Rechts im Bild ist ein Shuntgefäß zu sehen mit relativ niedrigem HKT (13 %), links im Bild ein Kapillarnetz mit wesentlich höheren HKT-Werten, wobei allerdings die zuführende und die wegführende Kapillare auch hier niedrige HKT-Werte zeigten. Dies wird im Falle von niedrigen HKT-Werten auf eine überwiegende Reabsorption, bei hohen HKT-Werten auf zusätzliche Filtration von Flüssigkeit zurückgeführt. Es muß noch hinzugefügt werden, daß diese Messungen aus technischen Gründen nur nacheinander erfolgen konnten. Das Ausmessen des gesamten Gebiets dauerte etwa 45 Minuten, ein Zeitraum, in

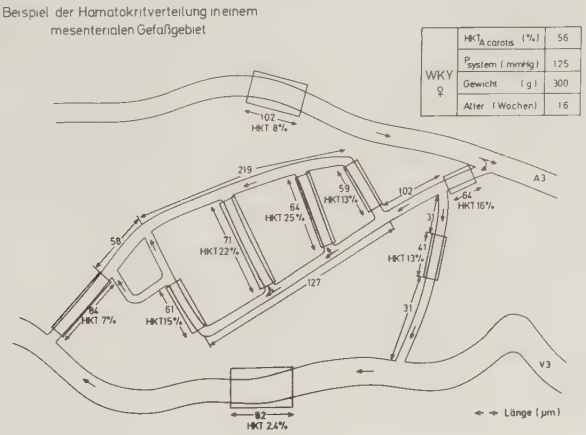


Abb. 12: Die Verteilung des Hämatokrits in Abhängigkeit von der Struktur der Gefäßverzweigung

welchem sicherlich Schwankungen im Durchblutungsmuster oder im transkapillären Flüssigkeitsaustausch aufgetreten sein dürften.

Auch bei der Versuchsserie zur Bestimmung der ESG wurde versucht, Gefäßgebiete in ihrer Gesamtheit zu erfassen. Die Messungen erfolgten allerdings auch hier nicht simultan, sondern mit der direkten Zweischlitzmethode nach HOLCOMB und HENRICH nacheinander. Aus der ESG wurde die Stromstärke ermittelt. Abb. 13 zeigt, daß die zuführende präkapilläre Arteriole (A4) in ihrem Verlauf bis zur Einmündung in die postkapilläre Venole (V4) erhebliche Stromstärkeschwankungen aufweist. Dies gilt auch für die abgehenden Kapillaräste, wobei generell keine Zuordnung zur Länge der Gefäße oder deren Abgangswinkel festzustellen war.

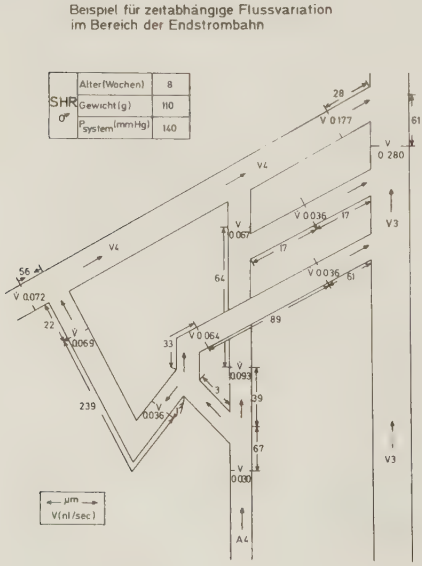


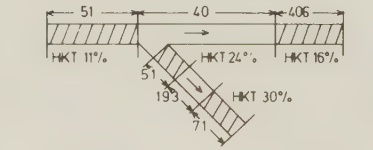
Abb. 13:

In die Gefäße eingezeichnet sind Strömungsrichtung und Gefäßklassifizierung sowie die Stromstärke ($\dot{V}$). Da die Zeichnung nicht maßstabsgetreu ist, sollte die Lage der einzelnen Meßpunkte durch die angegebenen Abstände verdeutlicht werden.

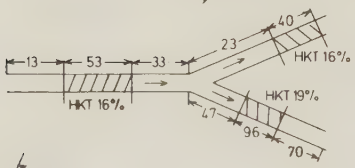
Außer der Betrachtung ganzer Gefäßgebiete konnten auch einige typische Verzweigungen von Mesenterialkapillaren in beiden Versuchsserien (HKT- und ESG-Bestimmung) untersucht werden. In den Abbildungen 14a und b ist für charakteristische Verzweigungstypen je ein Beispiel dargestellt. Auch hier wurden jedoch aus technischen Gründen keine simultanen Messungen vorgenommen, sondern die Daten unmittelbar nacheinander ermittelt. Es sollte darauf hingewiesen werden, daß die zu beobachtenden Schwankungen beim HKT bzw. bei der Stromstärke nicht nur auf Filtrations- oder Reabsorptionsvorgängen beruhen dürften, sondern auch durch spontane und zeitabhängige Änderung der Filtrations- bzw. Reabsorptionsvorgänge im Verlauf einer Meßreihe hervorgerufen sein könnten. Auf die Betrachtung weiterer Details wie Abgangswinkel oder rheologische Aspekte soll in der Diskussion eingegangen werden.

Kapillare Verzweigungsmuster im Mesenterium der Ratte

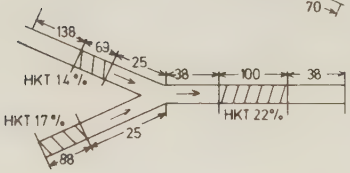
—— Verteilung der lokalen Hämatokritwerte ——



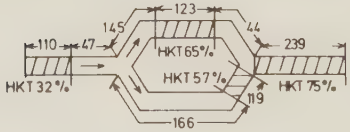
SHR 17 Wo	♂ Gew 240 g
	$\overline{HKT}_{A.carotis}$ 56 %
	P_{system} 150 mm Hg



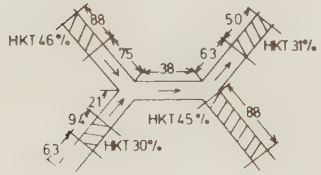
SHR 18 Wo	♂ Gew 240 g
	$\overline{HKT}_{A.carotis}$ 58 %
	P_{system} 155 mm Hg



WKY 8 Wo	♀ Gew. 120 g
	$\overline{HKT}_{A.carotis}$ 51 %
	P_{system} 120 mm Hg



WKY 8 Wo	♂ Gew 200 g
	$\overline{HKT}_{A.carotis}$ 50 %
	P_{system} 145 mm Hg



SHR 9 Wo	♂ Gew 150 g
	$\overline{HKT}_{A.carotis}$ 55 %
	P_{system} 180 mm Hg

← → = Länge (µm)

→ = Flußrichtung

Abb. 14a

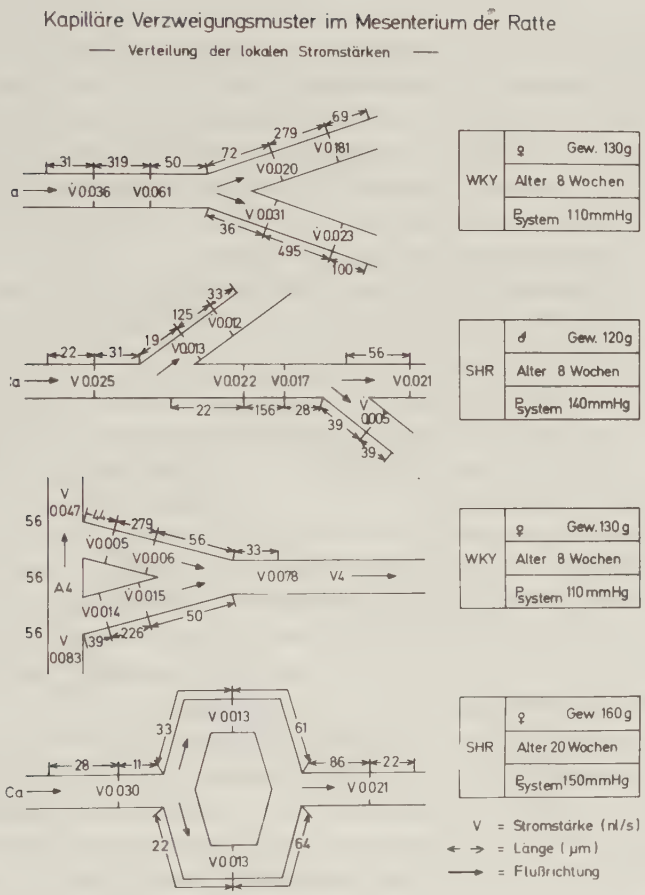


Abb. 14 a, b: Hämatokrit- und Stromstärkeverteilung in einigen typischen kapillären Verzweigungen des Rattenmesenteriums als Beispiel für die geometrische Komponente beim Kapillarhämatokrit

DISKUSSION

In der neueren Literatur haben SEN et al. (1972) berichtet, daß der Systemhämatokrit bei normotonen Ratten bis 300 g Körpergewicht und spontan hypertonen Tieren bis 200 g (P_{system} 180 mmHg) in der gleichen Größenordnung - bei etwa 38 % liegt. Die Körpergewichte der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Tiere lagen in diesen Gewichtsklassen. Erst bei schwereren Tieren (mehr als 200 g Körpergewicht) sollen spontan hypertone Tiere deutlich höhere Systemhämatokritwerte aufweisen.

In den vorliegenden Versuchen konnte bestätigt werden, daß in beiden Gruppen die Systemhämatokritwerte etwa gleich hoch waren (s. Tab. 2). Allerdings lagen die Absolutwerte höher als die in der Literatur angegebenen. Diese Beobachtung wurde zunächst darauf zurückgeführt, daß die Tiere 12 Stunden vor dem Versuch zur Vermeidung von Narkosekomplikationen nüchtern gesetzt und in einem Raum mit niedrigerer Luftfeuchtigkeit gehalten wurden (MOUREK, 1976). Im Gegensatz zu den MOUREKschen Untersuchungen hatten hier aber die Tiere freien Zugang zum Trinkwasser. Darüber hinaus konnte von GAEHTGENS (mündl. Mitteilung) eine chronische Dehydration mit konsekutivem Hämatokritanstieg bei Labortieren regelmäßig beobachtet werden. Es stellte sich später heraus, daß der erhöhte Systemhämatokrit auch eine Eigenschaft des verwendeten Rattenstammes ist, wie sich durch Vergleich mit dem Systemhämatokrit eines anderen im Labor verwendeten Rattenstammes (NR) ergab. Dieser wies unter vergleichbaren Bedingungen einen Systemhämatokrit von 46.8 % auf (HENRICH et al., 1977).

Während sich beim Systemhämatokrit keine Unterschiede ergaben, wurden die lokalen Hämatokritwerte im Kapillarbereich bei den hypertonen Tieren signifikant erhöht gefunden (vgl. Abb. 4).

Zur Abklärung dieses Sachverhalts galt die erste Fragestellung einer kritischen Untersuchung der angewendeten Doppelokklusionsmethode. Diese wurde ausführlich von TÖNJES (Inauguraldissertation, 1980) durchgeführt. Dabei konnten in Kapillaren bei der Okklusion keine Beeinträchtigungen des Gefäßes festgestellt werden (vgl. auch SVANES und ZWEIFACH, 1968).

> Kontrolliert wurde dies von TÖNJES durch eine Bestimmung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit vor und nach Okklusion. Außerdem wurde in je einer Versuchsserie mit Hilfe der Doppelokklusion und mit Hilfe der Zweischlitzmethode nach HOLCOMB und HENRICH Filtration und Reabsorption in Kapillaren bestimmt. Es stellte sich dabei heraus, daß diese mit den beiden völlig verschiedenen Methoden gewonnenen Daten im Rahmen der statistischen Streubreite übereinstimmten.

In der vorliegenden Arbeit wurden als weitere Kontrolle bei der Auswertung der Bandaufzeichnungen der Doppelokklusionsergebnisse die Erythrozyten stichprobenartig auch von anderen Untersuchern ausgezählt.

Den in den Versuchen gefundenen lokalen Hämatokritwerten ähnliche Daten wurden von SCHMID-SCHÖNBEIN und ZWEIFACH (1975) im Kaninchenmesenterium angegeben. Diese Daten waren in 303 Kapillaren mit einer Hochgeschwindigkeitskamera ermittelt worden. Es ergab sich ein Mittelwert von 17.2 % bei einem mittleren Systemhämatokrit von 38.5 %, wobei der häufigste Wert in der Gruppe von 15 % bis 20 % lag (vgl. Abb. 6). Von JOHNSON et al. (1971) wurde ein mittlerer Hämatokrit von 9 % in Kapillaren angegeben, der allerdings durch photometrische Erythrozytenzählung gewonnen wurde. Diese Methode kann aber wegen der Überlagerung der Erythrozyten nur Kapillaren mit niedrigem Hämatokrit erfassen. Ausgehend von den Daten JOHNSONs gibt GAEHTGENS (1977) für das Verhältnis Kapillarhämatokrit zu Systemhämatokrit einen Faktor von 0.3 bis 0.4 an. Bei den hier durchgeführten Versuchen lag dieser Faktor für alte WKY bei 0.39, für junge

WKY bei 0.44, für stabil hypertone Tiere aber bei 0.51 und für prähypertone Tiere bei 0.67. Der Faktor liegt also bei den normtonen Ratten durchaus in der gleichen Größenordnung, während er bei hypertonen Tieren deutlich erhöht ist. Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß der Faktor nur zum Vergleich mit der Angabe von GAEHTGENS berechnet wurde. Generell konnte keine Abhängigkeit des Kapillarhämatokrits vom Systemhämatokrit gefunden werden (vgl. Abb. 7a und 7b).

Von der Zuverlässigkeit der Doppelokklusionsmethode ausgehend, muß die Ursache für die Erhöhung des lokalen Hämatokrits bei hypertonen Tieren in funktionellen Besonderheiten der Endstrombahn zu suchen sein. Bekannt sind bei hypertonen Ratten vier wesentliche Unterschiede im Vergleich zu normotonen Tieren:

1. Verringerung der Kapillarzahl im Mesenterium um die Hälfte = "Rarefikation" (HENRICH et al., 1978)
2. Vergrößerung der Anzahl der Shuntkapillaren (HENRICH et al., 1978)
3. Unverändertes oder sogar größeres Kapillarlumen (s. oben)
4. Signifikante Erhöhung der Permeabilität für kleinmolekulare Substanzen in präkapillären Widerstandsgefäßen und in der Endstrombahn selbst (HERTEL et al., 1977; HENRICH und HEINE, 1978)

Es könnte angenommen werden, daß die "Rarefikation" im Kapillarbereich zusammen mit einer von SEN et al. (1972) beschriebenen Polyglobulie bei hypertonen Tieren zu einer Erhöhung des lokalen Hämatokrits führt (Verteilung einer erhöhten Anzahl von Erythrozyten in einer verminderten Anzahl von Kapillaren). Weit mehr Bedeutung wird allerdings der Beobachtung der erhöhten Permeabilität beizumessen sein, die zusammen mit dem von HERTEL et al. (1977) beschriebenen erhöhten Lymphfluß im Hauptchylusgefäß des

Mesenteriums bei spontan hypertonen Tieren (9.4 µl/min gegen 5.8 µl/min bei normotonen Tieren) für einen sehr regen Flüssigkeitsaustausch nach perivasal spricht, ein Vorgang, der seinerseits eine Hämokonzentration zur Folge haben würde. Die besonders ausgeprägte Hämatokriterhöhung der prähypertonen Tiere nicht nur im Vergleich zur normotonen Kontrollgruppe, sondern auch im Vergleich zu den stabil hypertonen Tieren, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht erklärt werden, zumal im Skeletmuskel die kapilläre Rarefikation altersabhängig eintritt (HENRICH und HEINE, 1979), also bei den prähypertonen Tieren noch nicht vorhanden ist. Über die Verhältnisse in der Mesenterialstrombahn liegen diesbezüglich noch keine Untersuchungen vor.

In den eigenen Versuchen wurde außerdem bei prähypertonen Tieren eine sehr hohe Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit gemessen. Diese hohe Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit bedingt zusätzlich einen höheren "dynamischen Hämatokrit" (JOHNSON, 1971), so daß letzten Endes die hohe Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit und der vermutlich altersabhängige Grad der Rarefikation zusammen für den erhöhten kapillären Hämatokrit verantwortlich sein dürften.

Die Bestimmung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (ESG) erfolgte mit der im Methodikteil beschriebenen Methode nach HOLCOMB und HENRICH. Die photometrischen Verfahren gelten inzwischen als ausreichend zuverlässig: INTAGLIETTA et al. (1970) geben eine Genauigkeit von $\pm$ 1 % an. Ziel der eigenen Untersuchungen war es, Erythrozytenströmungsgeschwindigkeits-Messungen in Einzelkapillaren anzugeben, besonders im Hinblick auf die anfangs erwähnten spärlichen in vivo - Daten in der Literatur für spontan hypertone Tiere.

Es konnten bei der Betrachtung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit die gleichen Tendenzen wie beim kapillären Hämatokrit festgestellt werden: Erhöhung bei den spon-

tan hypertonen Tieren gegenüber den normotonen und zusätzlich höhere Werte bei jüngeren Tieren, verglichen mit älteren Ratten des entsprechenden Stammes. Die derart erhöhte Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit bei spontan hypertonen Tieren ist gegebenenfalls auf den erhöhten Blutdruck, der sich als treibender Perfusionsdruck bis in die Kapillaren fortsetzt, zurückzuführen. Die Fortsetzung der Blutdruckerhöhung bis in die Kapillaren konnten BOHLEN et al. (1977) bei jungen prähypertonen Tieren sowie HENRICH et al. (1978) bei hypertonen Tieren mit etabliertem Hochdruck nachweisen.

Darüber hinaus dürfte sicherlich die oben zitierte Rarefikation zu einer Überperfusion der einzelnen Kapillare und damit zu einer Erhöhung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit führen. Letztlich kann aber durch diese Faktoren die ausgeprägte Erhöhung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit bei prähypertonen Tieren ebensowenig wie die Steigerung des kapillären Hämatokrits bei diesen Tieren erklärt werden.

Tab. 5 zeigt eine Übersicht von bisher mit unterschiedlichen Methoden bestimmten ESG-Daten bei verschiedenen Tierspezies. Der Vergleich mit den eigenen Werten ergibt, daß diese nicht aus dem Rahmen der vorgegebenen Größenordnung fallen.

Für die aus der ESG berechnete S t r o m s t ä r k e konnten bei der vorliegenden Untersuchung keine den Veränderungen beim kapillären Hämatokrit und der ESG vergleichbaren Tendenzen aufgezeigt werden. Dies muß vor allen physiologischen Erklärungen darauf zurückgeführt werden, daß die Stromstärke eine berechnete Größe ist, in die der Kapillardurchmesser im Quadrat eingeht.

Tab. 5: Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in Kapillaren bei verschiedenen Tierspezies

Strombahn	Autoren		ESG	Meßmethode
Mesenterium, Katze	INTAGLIETTA et al.	1970	0.7 mm/s	Videophotometrie
Mesenterium, Katze	GAEHTGENS et al.	1970b	1.7 mm/s	Zweischlitzmethode
Mesenterium, Katze	JOHNSON et al.	1971	0.8 mm/s	Zweischlitzmethode n. WAYLAND u. JOHNSON
Mesenterium, Kaninchen	SCHMID-SCHÖNBEIN u. ZWEIFACH	1975	0.8 mm/s	Hochgeschwindigkeitskamera
			1.0 mm/s	Zweischlitzmethode
Nagelbett, Mensch	BUTTI et al.	1975	1.0 mm/s	Zweischlitzmethode
Pia mater, Ratte	MA et al.	1974	art.: 4.6 mm/s ven.: 0.8 mm/s	Zweischlitzmethode
M. sartorius, Katze	HENRICH und JOHNSON	1978	0.68 mm/s	Zweischlitzmethode
Mesenterium, Ratte	HENRICH et al.	1978	0.51 mm/s	Videophotometrie
M. gracilis, Ratte	HENRICH	1977	0.49 mm/s	Zweischlitzmethode

Die Durchmesserbestimmung mit dem Stechzirkel, wie sie bei den vorliegenden Versuchen angewandt wurde, könnte allerdings etwas ungenau sein, zumal die Meßwerte an der Grenze des lichtmikroskopischen Auflösungsvermögens liegen. Wie bereits erwähnt, wurden bei den hier durchgeführten Versuchen bei hypertonen Tieren etwas kleinere Kapillardurchmesser als bei der normotonen Vergleichsgruppe gemessen, so daß bei nur leicht erhöhter Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit die Differenz zwischen hypertonen und normotonen Tieren bei der Berechnung der Stromstärke durch kleinere Durchmesserwerte wieder ausgeglichen wurde. Lediglich bei den prähypertonen Tieren war die Erhöhung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit so stark, daß sie auch in der Stromstärke zum Ausdruck kam. Auch bei der hier verwendeten Hämatokritbestimmung ging der Innendurchmesser letztlich in die Rechnung ein, weshalb entsprechende Einwände geltend gemacht werden müssen. Es zeigt sich allerdings beim Vergleich der eigenen Innendurchmesser der gesamten Gruppe von normotonen Tieren, daß diese im Bereich der Werte liegen, die von HENRICH et al. (1978) angegeben werden; lediglich die mittleren Kapillardurchmesser von hypertonen Tieren liegen in der vorliegenden Arbeit mit 5.58 µm niedriger im Vergleich mit der eben zitierten Arbeit.

Die in Abb. 9 angegebenen Filtrations- und Reabsorptionsraten sollten den Versuch einer bilanzierenden Betrachtung darstellen. Wie bereits im Ergebnisteil dargelegt, können die aus der Abbildung zu entnehmenden Schlußfolgerungen nicht allgemein gültig sein, wenngleich bei stabil hypertonen Tieren die Beobachtung eines um 63 % erhöhten Lymphflusses (HERTEL et al., 1977) gegenüber normotonen Tieren ihre Richtigkeit untermauert. Kritisch betrachtet werden sollte der Zeitfaktor, weil die Messungen am arteriolären bzw. venolären Kapillarende ein und derselben Kapillare und derartige Messungen konsekutiv an mehreren Kapillaren

desselben Versuchstiers durchgeführt wurden. Deshalb können die resultierenden Mittelwerte naturgemäß keine Filtrations- oder Absorptionsbilanz der Teilstrombahn des Mesenteriums darstellen. Gerade deshalb wurden Simultanmessungen der ESG bzw. der Stromstärke an einigen Kapillaren durchgeführt, um außer der zeitabhängigen Veränderung der transkapillären Flüssigkeitsbewegung auch örtliche Unterschiede derselben zu erfassen. Dabei konnte die Modellvorstellung des transkapillären Flüssigkeitsaustausches, nach der auf der arteriolären Seite der Kapillare filtriert, auf der venolären reabsorbiert wird, welche sich im wesentlichen auf STARLING (1896) gründet, nicht bestätigt werden. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten in jüngster Zeit auch verschiedene andere Autoren (INTAGLIETTA und ZWEIFACH, 1974; JOHNSON, 1976; MAHLER, 1976). Nach INTAGLIETTA und ZWEIFACH (1974) ist das STARLINGsche Filtrations - Reabsorptionsgleichgewicht auf die Durchblutung des ganzen Organes und hierbei auch nur auf kurze Zeitabschnitte beschränkt. Es wäre hierbei zu berücksichtigen, daß dem Lymphsystem mindestens eine Überlauffunktion zukommt; dadurch wird das gesamte System komplizierter, da die Flüssigkeitsaustauschvorgänge nicht mehr durch eine einfache Membran getrennt sind, sondern durch komplexe Trennschichten (Kapillarwand - Interstitium - Lymphgefäßwand).

Außer diesen Berechnungen von Austauschvorgängen durch die Gefäßwand, also in Querrichtung, gibt die Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit auch direkt Aufschluß über das Strömungsverhalten des Blutes in Längsrichtung. Man kann dabei von folgenden gesicherten Befunden ausgehen:

1. Ursache der ESG ist ein Längsgradient des Perfusionsdruckes
2. "Dynamischer Hämatokrit" mit axialer Ausrichtung der Erythrozyten (FAHRAEUS-Effekt in großen Gefäßen)

3. Einstellung des kapillären Hämatokrits durch den LINDQUIST-Effekt
4. Die Erythrozyten sind im Vergleich zum Plasma in Abhängigkeit vom Gefäßdurchmesser bis zu einem Faktor von 1.6 mal schneller (BARNARD et al., 1968; u.a.)
5. Paraboloides Strömungsprofil mit erhöhter Strömungsgeschwindigkeit des axialen Erythrozytenstroms
6. Abhängigkeit des Plasmarandsaums von Gefäßdurchmesser und der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (HOCHMUTH et al., 1970; GAEHTGENS et al., 1976; BAKER und WAYLAND, 1974; COKELET, 1974)
7. Formveränderung der strömenden Erythrozyten: Fallschirm-Form (SCHMID-SCHÖNBEIN, 1974)
8. Abhängigkeit des kapillären Strömungsverhaltens von der Erythrozytenverformbarkeit.

Ein rheologisches Maß für die im strömenden Blut auftretenden Scherkräfte stellt der W a n d s c h e r g r a d dar, in dessen Berechnung die Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit und der Durchmesser eingehen. Betrachtet man diesen in Kapillaren, so sind das Strömungsverhalten des Erythrozyten selbst wie auch die auftretenden Kräfte zwischen Erythrozyt und Plasma zu berücksichtigen; die Verformbarkeit des Erythrozyten geht in beide Größen ein. Geht man von diesen Tatsachen aus, könnte man bei den vorliegenden Ergebnissen (Abb. 10) auch auf eine eventuell zusätzlich vorhandene Verminderung der Verformbarkeit bzw. auf eine Erhöhung der Rigidität der Erythrozyten von spontan hypertonen Tieren schließen. In diesem Falle würde die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Hämatokriterhöhung in Kapillaren eine Erhöhung der Viskosität des Blutes bei spontan hypertonen Tieren bewirken.

Bereits innerhalb eines einzelnen Gefäßes liegt - wie oben ausgeführt - eine Ungleichverteilung der Blutbestandteile

vor, die man in noch größerem Maß an Gefäßaufzweigungen beobachten kann. Diese Ungleichverteilung von Zellen und Plasma wurde bereits 1888 von COHNSTEIN und ZUNTZ beschrieben. KROGH erwähnte 1927 die Existenz von relativ zellarmen Kapillaren. SVANES und ZWEIFACH (1968) imitierten diesen Effekt durch partielle Okklusion von einem der beiden Kapillaräste einer Verzweigung. Sie stellten dabei fest, daß der Hämatokrit in der partiell okkludierten Kapillare absinkt. Es bestätigte sich damit, was von anderen Autoren in vitro bereits 1964 festgestellt worden war, nämlich, daß an einer Aufzweigung diejenige Kapillare von der Erythrozyten bevorzugt wird, die die größere Plasmageschwindigkeit hat (BUGLIARELLO und HSIAO, 1964). Die Bedeutung der Verzweigungsmuster auf das strömende Blut sollte in der vorliegenden Arbeit anhand von einigen Beispielen erläutert werden. Unter Berücksichtigung der im Methodikteil gemachten Einschränkungen muß auf folgendes hingewiesen werden, nämlich eine ungleiche Verteilung von Hämatokrit und Stromstärke (LINDQUIST-Effekt) und eine Beeinflussung der transkapillären Flüssigkeitsbewegungen im Bereich der Verzweigungsstellen, die eine besondere Problematik darstellt. Die transmurale Flüssigkeitsbewegung wurde in letzter Zeit auch im Bereich der präkapillären Widerstandsgefäße gezeigt (HERTEL und HENRICH, im Druck).

Bei der Suche nach Ursachen für die Ungleichverteilung der Stromstärke im Kapillarbereich ist auch wieder der Abgangswinkel des Gefäßes in die Diskussion gekommen, der eine gewisse Rolle für die Blutverteilung spielen soll. So spricht beispielsweise SCHMID-SCHÖNBEIN (1974) von einem funktionellen Sphincter, der den Zustrom zur abgehenden Kapillare reguliert, während LÜBBERS et al. (1979) im Kontraktionsverhalten kapillärer Endothelzellen eine Art von Sphincter-mechanismus an der abzweigenden Kapillare sehen. Obwohl die Existenz eines präkapillären Sphincters in der Literatur (WIEDEMANN et al., 1976) zumindest für das Mesenterium im-

mer wieder diskutiert wird, ist ein solcher für die Skeletmuskulatur weder morphologisch (ERIKSSON und MYRHAGE, 1972) noch funktionell (HENRICH und JOHNSON, 1978) nachgewiesen worden. In der vorliegenden Arbeit wurde auch aus anderen Gründen auf die exakte Bestimmung des Abgangswinkels verzichtet, da durch die Tatsache einer nicht synchronen Bestimmung von Stromstärke und Hämatokrit eine eindeutige Zuordnung eines bestimmten Abgangswinkels zu einem bestimmten Hämatokrit- oder ESG-Wert ohnehin nicht möglich war. Einen Hinweis auf die Bedeutung des Abgangswinkels erlaubt Abb. 13: die erste von der präkapillären Arteriole abgehende Kapillare teilt sich unmittelbar nach dem Abgang wiederum in zwei Kapillaren, von denen die eine relativ stumpfwinklig nach oben zieht ($\dot{V}$ 0.064 nl/s), die andere spitzwinklig abzweigt und auch einen deutlich niedrigeren Stromstärkewert ($\dot{V}$ 0.036 nl/s) aufweist.

In Abb. 14a kann man feststellen, daß in den Beispielen 2, 3, 5 keine erheblichen Schwankungen des Hämatokrits auftreten. In Beispiel 1 wird deutlich, daß bei den in vivo - Versuchen sich die einzelnen beschriebenen Effekte überlagern.
Bei einem praktisch druckkonstanten System im Kapillarbereich wird in der abzweigenden Kapillare eine niedrigere Strömungsgeschwindigkeit zu erwarten sein, wenn der Querschnitt dieses Gefäßes kleiner ist als derjenige des vorgeschalteten Gefäßes. Trotzdem findet sich hier der höhere Hämatokrit, was dann durch einen etwas größeren Querschnitt verursacht sein könnte; hierbei ist zu berücksichtigen, daß die hier durchgeführten Messungen im Grenzbereich des Auflösungsvermögens eines Lichtmikroskops liegen. Schließlich mußte als weitere Ursache eine erhöhte Filtration in der abzweigenden Kapillare in Betracht gezogen werden.

Bei diesen Beispielen sollte nicht die Zugehörigkeit der Versuchstiere zur normo- oder hypertonen Gruppe berücksichtigt werden. Ziel war es nur, eine Vorstellung über die Vorgänge an Kapillaraufzweigungen zu erhalten. Gerade neuere Befunde von GAEHTGENS und PAPENFUSS (1978) deuten aus rheologischer Sicht auf eine gewisse Relevanz des Abgangswinkels hin.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit eine ganze Anzahl von rheologischen Problemen bewußt nur tangiert. Die Schwierigkeiten bestanden in erster Linie in technischer Hinsicht und hier ganz besonders in der Schwierigkeit, möglichst viele rheologische Parameter gleichzeitig in einem möglichst großen zusammenhängenden Gefäßsystem zu bestimmen. Gleichzeitige Messungen von Hämatokrit und Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit wurden zwar bereits 1971 von JOHNSON im Katzenmesenterium beschrieben. Dieser Untersucher wandte zur Bestimmung des Hämatokrits eine photometrische Erythrozytenzählmethode an, die nur niedrige Hämatokritwerte erfassen kann. Darüber hinaus ist diese Methode sehr ungenau im Vergleich zur hier angewendeten und ebenfalls beschränkt auf die Messung in Einzelgefäßen.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden - Doppelokklusion und Zweischlitztechnik - wurden zwar von TÖNJES (Inauguraldissertation, 1980) fast gleichzeitig an einem Gefäß angewandt, aber die Schwierigkeit bestand auch in diesem Falle in der Unmöglichkeit der simultanen Messung eines Gefäßgeflechts. Die grundsätzliche Problematik, die bereits auf dem Methodiksektor beginnt, war der Grund dafür, keine vergleichenden Untersuchungen in Gefäßnetzen für hyper- und normotone Ratten durchzuführen.

Dennoch sind die vorliegenden Befunde einer erhöhten Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit wie auch eines signifikant erhöhten Hämatokrits im Kapillargebiet der SH-Ratte unerwartet und sollten Anlaß zu weiteren Untersuchungen sein.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Kenntnisse über hämodynamische und rheologische in vivo - Daten in der Mesenterialstrombahn von spontan hypertonen Ratten (SHR) im Vergleich mit normotonen Kontrolltieren (WKY) zu erweitern.

1. Der lokale Hämatokritwert wurde in Kapillaren des Rattenmesenteriums mit einer eigens entwickelten Doppelokklusionsmethode bestimmt. Im einzelnen ergaben sich signifikant erhöhte kapilläre Hämatokritmittelwerte in hypertonen Tieren: SHR (18 ± 1 Wochen) arterielle Kapillarseite 28 ± 3 %, venöse Kapillarseite 35 ± 3 %; bei den WKY (17 ± 2 Wochen) entsprechend 22 ± 2 % und 27 ± 2 %.

2. Untersuchungen bei prähypertonen Ratten (8 ± 1 Wochen) zeigten bereits mit Hämatokritwerten auf der arteriellen Kapillarseite von 37 ± 4 % (junge SHR) bzw. 22 ± 3 % (junge WKY) einen deutlichen Unterschied, der auch durch einen bereits erhöhten Systemblutdruck (P_{system} 157 ± 7 mmHg bei jungen SHR gegenüber 107 ± 6 mmHg bei jungen WKY) bedingt sein könnte. Als Ursache der kapillären Hämatokriterhöhung wird daher anhand der Literatur eine erhöhte Filtration diskutiert.
Der Systemhämatokrit (A. carotis communis) wies keine altersabhängigen Unterschiede auf.

3. Eine lineare Abhängigkeit des kapillären Hämatokrits vom Systemhämatokrit konnte bei keiner Versuchstiergruppe nachgewiesen werden. Allerdings deutet sich bei SHR eine Abhängigkeit in der Tendenz an.

4. Die Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit wurde in Kapillaren getrennt am arteriellen und venösen Ende bestimmt: SHR (20 ± 1 Wochen) arteriell 1.08 ± 0.14 mm/s, venös 0.90 ± 0.11 mm/s (P_{system} 165 ± 9 mmHg); WKY (17 ± 1 Wochen) arteriell 0.93 ± 0.10 mm/s, venös 0.71 ± 0.10 mm/s (P_{system} 118 ± 7 mmHg). Die erhöhte Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit ist eine Folge des bis in den Kapillarbereich gesteigerten Perfusionsdrucks im hypertonen Gefäßsystem.

5. In den prähypertonen und jungen normotonen Tieren wurden folgende Mittelwerte der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in Kapillaren gemessen: SHR (8 ± 1 Wochen) arteriell 1.79 ± 0.24 mm/s, venös 1.76 ± 0.25 mm/s (P_{system} 119 ± 8 mmHg); WKY (7 ± 1 Wochen) arteriell 1.28 ± 0.37 mm/s, venös 1.44 ± 0.45 mm/s (P_{system} 106 ± 6 mmHg). Die erhebliche Erhöhung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit bei prähypertonen Tieren kann durch den nur leicht erhöhten Systemblutdruck nicht erklärt werden.

6. Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit, Hämatokrit und Erythrozytenverformbarkeit bestimmen die Viskosität und die mechanische Belastung des Blutes in Kapillaren; entsprechend ergab sich ein in der Tendenz erhöhter Wandschergrad bei prähypertonen (1270/s) bzw. manifest hypertonen Tieren (635/s) gegenüber normotonen Ratten (junge WKY: 909/s; alte WKY: 475/s).

7. Darüber hinaus wurde der Einfluß der Vernetzungsstruktur des Kapillarbetts auf Hämatokrit und Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit bzw. Stromstärke analysiert.

Herrn Priv.Dozent Dr.med. H. Henrich danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr.med. E. Bauereisen danke ich für die mir am Physiologischen Institut gebotene Arbeitsmöglichkeit sowie für die Übernahme des Korreferats.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

BARNARD, A.C.L., LOPEZ, L., and HELLUMS, J.D.: Basic theory of blood flow in capillaries.
Microvasc. Res. 1, 23 - 34 (1968)

BAKER, M. and WAYLAND, H.: On-line volume flow rate and velocity profile measurement for blood in microvessels.
Microvasc. Res. 7, 131 - 143 (1974)

BOHLEN, H.G., GORE, R.W., and HUTCHINS, P.M.: Comparison of microvascular pressures in normal and spontaneously hypertensive rats.
Microvasc. Res. 13, 125 - 130 (1977)

BUGLIARELLO, G. and HSIAO, G.C.C.: Phase separation in suspensions flowing through bifurcations: a simplified hemodynamic model.
Science 143, 469 - 471 (1964)

BUTTI, P., INTAGLIETTA, M., REIMANN, H., HOLLIGER, Ch., BOLLINGER, A., and ANLIKER, M.: Capillary red blood cell velocity measurements in human nailfold by video-densitometric method.
Microvasc. Res. 10, 220 - 227 (1975)

COHNSTEIN, J. und ZUNTZ, N.: Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen.
Arch. Ges. Physiol. 44, 303 (1888)

COKELET, G.R.: Experimental determination of the average hematocrit of blood flowing in a vessel.
Microvasc. Res. 7, 382 - 384 (1974)

ERIKSSON, E. and MYRHAGE, R.: Microvascular dimensions and blood flow in skeletal muscle.
Acta Physiol. Scand. 86, 211 - 222 (1972)

GAEHTGENS, P.: Hemodynamics of the microcirculation. Physical characteristics of blood flow in the microvasculature.
In: Handbuch der Allgemeinen Pathologie III/7 Mikrozirkulation
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1977, S. 231 - 287

GAEHTGENS, P., MEISELMAN, H.J., and WAYLAND, H.: Velocity profiles of human blood at normal and reduced hematocrit in glass tube up to 130 µm diameter.
Microvasc. Res. 2, 13 - 23 (1970a)

GAEHTGENS, P., MEISELMAN, H.J., and WAYLAND, H.: Erythrocyte flow velocities in mesenteric microvessels of the cat.
Microvasc. Res. 2, 151 - 162 (1970b)

GAEHTGENS, P., BENNER, K.U., SCHICKENDANTZ, S., and ALBRECHT, K.H.: Method for simultaneous determination of red cell and plasma flow velocity in vitro an in vivo.
Pflügers Arch. 361, 191 - 195 (1976)

HENRICH, H., ASSMANN, R., HECKE, A., and HERTEL, R.: Hemodynamic aspects of the capillary circulation in spontaneous hypertension.
Pflügers Arch. 369, R9 (1977)

HENRICH, H., ASSMANN, R., HERTEL, R. und HECKE, A.: Die Stromstärke als geregelte Größe der essentiellen Hypertonie. Quantitative Untersuchungen der Mikrozirkulation in SHR und NR.
In: Hoher Blutdruck.
Hrsg. W. Schaper und B. Wüsten
Darmstadt: Steinkopf 1977, S. 200 - 201

HENRICH, H. and HECKE, A.: A gracilis muscle preparation for quantitative microcirculatory studies in the rat.
Microvasc. Res. 15, 349 - 356 (1978)

HENRICH, H. and JOHNSON, P.C.: Influence of arterial pressure on reactive hyperemia in skeletal muscle capillaries.
Amer. J. Physiol. 234, H352 - H360 (1978)

HENRICH, H., HERTEL, R., and ASSMANN, R.: Structural differences in the mesentery microcirculation between normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Pflügers Arch. 375, 153 - 159 (1978)

HENRICH, H. and HEINE, H.: Further evidence for capillary rarefication and reduced arteriolar ramification in spontaneously hypertensive rats (SHR).
Microvasc. Res. (im Druck)

HERTEL, R., HENRICH, H., and ASSMANN, R.: Intravital measurement of arteriolar pressure and tangential wall stress in normotensive and spontaneously hypertensive rats (established hypertension).
Experientia (Basel) 34, 865 - 867 (1978)

HERTEL, R. and HENRICH, H.: Microvascular pressures and permeability in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats (NR).
Bibl. Anat. (im Druck)

HOCHMUTH, R.M., MARPLE, R.N., and SUTERA, S.P.: Capillary blood flow - I. Erythrocyte deformation in glass capillaries.
Microvasc. Res. 2, 409 - 419 (1970)

INTAGLIETTA, M., TOMPKINS, W.R., and RICHARDSON, D.R.: Velocity measurements in the microvasculature of the cat omentum by on-line method.
Microvasc. Res. 2, 462 - 473 (1970)

INTAGLIETTA, M. and ZWEIFACH, B.W.: Microcirculatory basis of fluid exchange.
Adv. Biol. Med. Phys. 15, 111 - 159 (1974)

JENDRUCKO, R.J. and LEE, J.S.: The measurement of hematocrit of blood flowing in glass capillaries by microphotometry.
Microvasc. Res. 6, 316 - 331 (1973)

JOHNSON, H.D.: Fluid exchanges through capillary walls: a modification of the STARLING hypothesis.
Med. Hypothesis 147 - 149 (1976)

JOHNSON, P.C.: Red cell separation in the mesenteric capillary network.
Amer. J. Physiol. 221, 99 - 104 (1971)

JOHNSON, P.C., BLASCHKE, J., BURTON, K.S., and DIAL, J.H.: Influence of flow variations on capillary hematocrit in mesentery.
Amer. J. Physiol. 221, 105 - 112 (1971)

KROGH, A.: Anatomy and physiology of capillaries.
Yale Univ. Press 1927

LEE, J.S. and FUNG, Y.C.: Flow in non-uniform small blood vessels.
Microvasc. Res. 3, 272 - 287 (1971)

LÜBBERS, D.W., HAUCK, G., WEIGELT, H., and ADDICKS, K.: Contractile properties of frog capillaries tested by electrical stimulation.
Bibl. Anat. (im Druck)

MA, Y.P., KOO, A., KWAN, H.C., and CHENG, K.K.: On-line measurement of the dynamic velocity of erythrocytes in the cerebral microvessels in the rat.
Microvasc. Res. 8, 1 - 13 (1974)

MAHLER, F.: Die Bedeutung der Venen für das transkapilläre Flüssigkeitsgleichgewicht.
Acta Med. Austr. 3, 100 - 104 (1976)

MOUREK, J.: Influence of age and starvation on pO_2, pCO_2 and hematocrit values in the rat.
Physiol. bohemoslov. 25, 245 - 250 (1976)

PAPENFUSS, H.D. and GAEHTGENS, P.: Effect of bifurcations on hematocrit reduction in the microcirculation.
1. Fluid dynamic concepts of phase separation
2. Experimental studies in narrow capillaries
Bibl. Anat. (im Druck)

SCHMID-SCHÖNBEIN, H.: Zelluläre Physiologie der Mikrozirkulation: Ausbildung von Risikofaktoren als Folge optimaler Anpassungsfähigkeit.
In: Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie
Bd. 5, Hrsg. Ahnefeld, F.W., Burri, S., Dick, W., Halmagyi, M.
Springer, Heidelberg - Berlin - New York 1074, S. 1 - 18

SCHMID-SCHÖNBEIN, G.W. and ZWEIFACH, B.W.: RBC velocity profiles in arterioles and venules of the rabbit omentum.
Microvasc. Res. 10, 153 - 164 (1975)

SEN, S., HOFFMANN, G.C., STOWE, N.T., SMEBY, R.R., BUMPUS, F.M.: Spontaneous hypertension and erythrocytosis in rats.
In: Spontaneous hypertension, Hrsg. K. Okamoto
Springer, Berlin - Heidelberg - New York
Tokio, Igaku Shoin Ltd. 1972, S. 227 - 230

SUTERA, S.P., SESHARDI, V., CROCE, P.A., and HOCHMUTH, R.M.: Capillary blood flow.
II. Deformable model cells in tube flow.
Microvasc. Res. 2, 420 - 433 (1970)

STARLING, E.H.: On the absorption of fluid from the connective tissue spaces.
J. Physiol. (Lond.) 19, 312 - 326 (1896)

SVANES, K. and ZWEIFACH, B.W.: Variations in small blood vessel hematocrits produced in hypothermic rats by micro-occlusion.
Microvasc. Res. 1, 210 - 220 (1968)

TOMPKINS, W.R., MONTI, R., and INTAGLIETTA, M.: Velocity measurements by self-tracking correlator.
Rev. Sci. Inst. 45, 647 - 649 (1974)

TÖNJES, G.W.: Meßmethoden für die Mikrozirkulation im Kapillarbereich und ihre Anwendung.
Inaug. Diss., Med. Fakultät Univ. Würzburg, 1980

WAYLAND, H. and JOHNSON, P.C.: Erythrocyte velocity measurement in microvessels by a two-slit photometric method.
J. Appl. Physiol. 22, 333 - 337 (1967)

WIEDEMAN, M.P., TUMA, R.F., and MAYROWITZ, H.N.: Defining the precapillary sphincter.
Microvasc. Res. 12, 71 - 75 (1976)

L E B E N S L A U F

20. 2. 1954:	geboren in Backnang
1961 - 1965 :	Besuch der Grundschule in Backnang
1965 - 1973 :	Besuch des Gymnasiums in Backnang
1973 :	Abitur
WS 1973/74 :	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Würzburg
August 1975:	Ärztliche Vorprüfung
August 1976:	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dez. 1976:	Beginn der experimentellen Doktorarbeit am Physiologischen Institut der Universität Würzburg
März 1979:	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1980:	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Würzburg, den 4. Juni 1980

Hermann Schmidt